



Organizacion CSA Ltda

caja 683

No. 11

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-098325-A-00000-0000

Fecha: 2003-11-06 14:14:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 112

Delegatura de propiedad Indu.

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

03 98325 A

TÍTULO

COMBINACION QUE COMPRENDE N-(5-(4-4(4-METIL-PIPERIZINO-METIL)-

BENZOILAMIDO)-2-METILBENIL)-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA, Y UN AGENTE
QUIMIOTERAPEUTICO

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61

SOLICITANTE

NOVARTIS AG

DOMICILIO

BASILEA, SUIZA

APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

BOGOTÁ, D. C.,

AGOSTO 8, 2008



FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I ☒ Capítulo II

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35, CH -4056

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: 41613241111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P 68228

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05362

Fecha Mayo 15, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/092091 A1

Fecha Noviembre 21, 2002

6 TÍTULO (54) COMBINACIÓN QUE COMPRENDE N-(5-[4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)-
BENZOILAMIDO 1-2-METILFENIL]-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA, Y UN
AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO.

7 Clasificación Internacional (51) A 61 K 31 / 506

8 Prioridad

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

Mayo 16, 2001

(31) Número de Solicitud

60/291.427

☒ NO ☐

Impprobante de pago No. 03 - 76,198

Fecha Octubre 20, 2003



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-098325- -00009-0000

Fecha: 2008-08-13 14:47:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 385

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

Patente de Invención

☐

Patente Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056

Nacionalidad o domicilio: Basilea, Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Carrera 11 Nr. 86-53 Piso 6, Bogotá,
Colombia

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824

E-mail: jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.779.452 TP
68228

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: VER ANEXOS

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/05362

Fecha Mayo 15 de 2002

Publicación Internacional No. WO 02/092091 A1

Fecha Noviembre 21, 2002

6

Título (54) COMBINACIÓN QUE COMPRENDE N-{5-[4-4(4-METIL-PIPERIZINO-METIL)-
BENZOILAMIDO]-2-METILFENIL}-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA, Y UN AGENTE
QUIMIOTERAPÉUTICO

Clasificación Internacional (51) A61

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE
AMÉRICA

(32) Fecha

Mayo 16, 2001

(31) Número de Solicitud

60/291.427

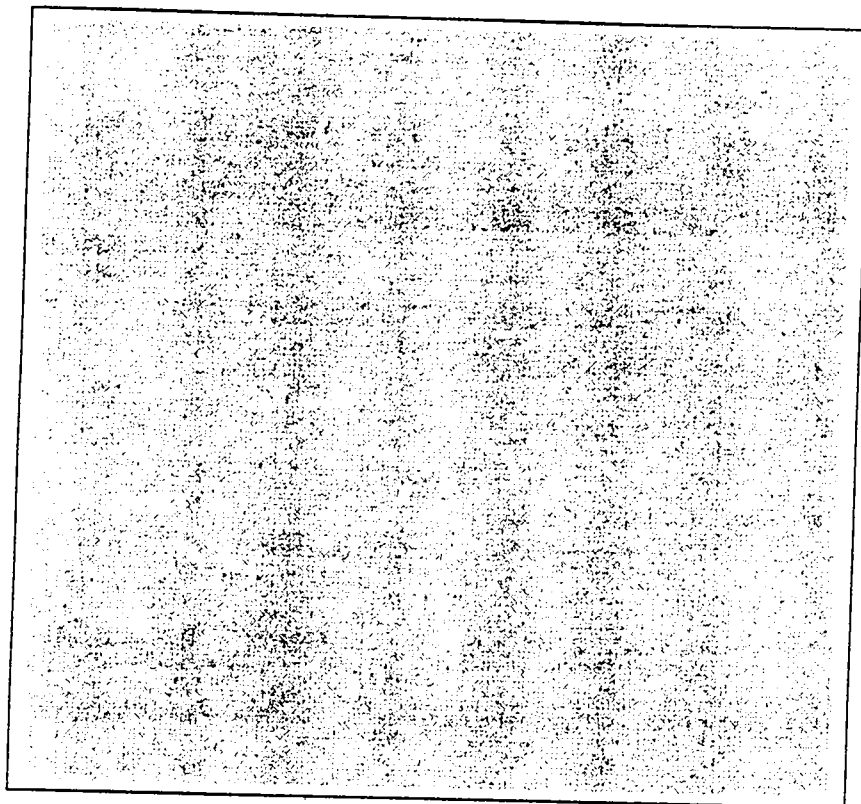
Comprobante de pago No. 08-59,034 Fecha 23 de julio de 2008

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes si fuese el caso – PROTOCOLO Nr. 17.398
- ☒ 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 (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros, Opinión escrita, Notificaciones

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE : JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA:

Jimena Escobar Uribe

C.C. 39.779.452 USAQUÉN T.P. 68228

As. 1156 A

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 59,034
FECHA : JULIO 23 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

ASITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	693136	23/07/2008	50,740,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SOM: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2605 (P-1150)
2

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **BRUNS, Christian** ✓
(79110 Freiburg, Alemania);
- 2.) **BUCHDUNGER, Elisabeth** ✓
(79395 Neuenburg, Alemania);
- 3.) **O'REILLY, Terence** ✓
(4057 Basilea, Suiza);
- 4.) **SILBERMAN, Sandra Leta** ✓
(Randolph, New Jersey 07869, Estados Unidos de América);
- 5.) **WARTMANN, Markus** ✓
(4125 Riehen, Suiza);
- 6.) **WECKBECKER, Gisbert** ✓
(4105 Biel-Benken, Suiza).

COMBINACIÓN QUE COMPRENDE N-{5-[4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)-
BENZOILAMIDO]-2-METILFENIL}-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA,
Y UN AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO

5 La invención se refiere a un método para el
tratamiento de un animal de sangre caliente, en especial un
ser humano, que tiene una enfermedad proliferativa o rechazo
de trasplante agudo o crónico, el cual comprende administrar
al animal una combinación que comprende: (a) N-{5-[4-(4-
10 metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-
piridil)-2-pirimidin-amina, y (b) un agente quimioterapéutico
seleccionado a partir de agentes antineoplásticos, en
especial como se definen en la presente, y agentes efectivos
en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico;
15 una combinación que comprende (a) y (b) como se definen
anteriormente, y opcionalmente cuando menos un vehículo
farmacéuticamente aceptable para su uso simultáneo, separado,
o en secuencia, en particular para la demora de progreso o
tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial una
20 enfermedad de tumor sólido; una composición farmacéutica que
comprende esta combinación; el uso de esta combinación para
la preparación de un medicamento para la demora de progreso o
tratamiento de una enfermedad proliferativa; y a un paquete
comercial o producto que comprende esta combinación.

25 De una manera sorprendente, se ha encontrado que el

efecto antineoplástico, es decir, en especial la demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa, en particular el tratamiento de un tumor que sea refractario a otros quimioterapéuticos conocidos como agentes antineoplásticos, y/o el efecto en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico, de una combinación como se define en la presente, es mayor que los efectos que se pueden lograr con cualquier tipo de componente de combinación solo, es decir, mayor que los efectos de una monoterapia utilizando solamente uno de los componentes de la combinación (a) y (b) como se definen en la presente.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente que tiene una enfermedad proliferativa y/o rechazo de trasplante agudo o crónico, el cual comprende administrar al animal una combinación que comprende: (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, y (b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de agentes antineoplásticos, y agentes efectivos en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico, en una cantidad que es conjuntamente efectiva terapéuticamente contra una enfermedad proliferativa o rechazo de trasplante agudo o crónico, y en donde los compuestos también pueden estar presentes en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables. Además, la presente

invención pertenece a una combinación, tal como una preparación combinada o una composición farmacéutica, la cual comprende: (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, y (b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de agentes antineoplásticos, y agentes efectivos en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico, en donde los ingredientes activos están presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable; para su uso simultáneo, separado, o en secuencia.

El término "una preparación combinada", como se utiliza en la presente, define en especial un "estuche de partes" en el sentido de que los componentes de combinación (a) y (b), como se definen anteriormente, se pueden dosificar de una manera independiente, o mediante el empleo de combinaciones fijas diferentes, con cantidades distinguidas de los componentes de combinación (a) y (b), es decir, simultáneamente o en diferentes puntos del tiempo. Las partes del estuche de partes se pueden administrar entonces, por ejemplo, de una manera simultánea o cronológicamente escalonada, es decir, en diferentes puntos del tiempo, y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del estuche de partes. De una manera muy preferible,

los intervalos de tiempo se seleccionan de tal manera que el efecto sobre la enfermedad tratada en el uso combinado de las partes, sea mayor que el efecto que se obtendría mediante el uso de solamente cualquiera de los componentes de combinación

5 (a) y (b). La proporción de las cantidades totales del componente de combinación (a) al componente de combinación (b) que se va a administrar en la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el objeto de tratar con las necesidades de una subpoblación de pacientes que se vaya a

10 tratar, o las necesidades de un solo paciente, cuyas diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad particular, la edad, el sexo, el peso corporal, etcétera, de los pacientes. De preferencia, hay cuando menos un efecto benéfico, por ejemplo, una mejora mutua del efecto de los

15 componentes de combinación (a) y (b), en particular un sinergismo, por ejemplo un efecto más que aditivo, efectos convenientes adicionales, menos efectos secundarios, un efecto terapéutico combinado en una dosificación no efectiva de uno o ambos de los componentes de combinación (a) y (b), y

20 de una manera muy preferible, un fuerte sinergismo de los componentes de combinación (a) y (b).

El término "demora de progreso", como se utiliza en la presente, significa la administración de la combinación a los pacientes que están en una etapa previa o en una fase

25 temprana de la enfermedad que se vaya a tratar, en donde se

diagnostique a los pacientes, por ejemplo, una preforma de la enfermedad correspondiente, o cuyos pacientes estén una condición, por ejemplo durante un tratamiento médico o una condición resultante de un accidente, bajo la cual sea probable que se desarrolle una enfermedad correspondiente.

El término "tumor sólido" significa en especial cáncer de pecho, cáncer del colon y en general del tracto gastrointestinal, cáncer del pulmón, en particular cáncer de pulmón de células pequeñas, y cáncer de pulmón que no es de células pequeñas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer genitourinario, por ejemplo cáncer cervical, uterino, de ovario, de testículos, de próstata, o de vejiga; enfermedad de Hodgkin o sarcoma de Kaposi. Las combinaciones de la presente invención inhiben el crecimiento de tumores líquidos, y en particular de tumores sólidos. Además, dependiendo del tipo de tumor y de la combinación particular utilizada, se puede obtener una reducción del volumen del tumor. Las combinaciones dadas a conocer en la presente también son adecuadas para prevenir la extensión metastásica de tumores y el crecimiento o desarrollo de micrometástasis. Las combinaciones dadas a conocer en la presente son en particular adecuadas para el tratamiento de pacientes con un mal pronóstico, por ejemplo pacientes con un mal pronóstico que tengan cáncer de pulmón que no sea de células pequeñas.

Se entenderá que las referencias a los componentes

de combinación (a) y (b) también pretenden incluir las sales farmacéuticamente aceptables. Si estos componentes de combinación (a) y (b) tienen, por ejemplo, cuando menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido.

5 También se pueden formar las sales de adición de ácido correspondientes que tengan, si se desea, un centro básico adicionalmente presente. Los componentes de combinación (a) y (b) que tengan un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también formar sales con bases. El componente de combinación (a) ó

10 (b), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también se puede utilizar en la forma de un hidrato, o puede incluir otros solventes utilizados para la cristalización. La N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, es decir, el componente de

15 combinación (a), de preferencia se utiliza en la presente invención en la forma de su sal de monomesilato (STI571).

El componente de combinación (a) se puede preparar y administrar como se describe en la Publicación Internacional Número WO 99/03854, en especial la sal de

20 monomesilato de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina se puede formular como se describe en los Ejemplos 4 y 6 de la Publicación Internacional Número WO 99/03854.

El término "agentes antineoplásticos", como se

25 utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a,

inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, compuestos que reducen la actividad de la cinasa de proteína, y otros compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorrelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos, y trastuzumab.

El término "inhibidores de aromatasa", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que inhiben la producción de estrógenos, es decir, la conversión de los sustratos de androstenodiona y testosterona hasta estrona y estradiol, respectivamente. El término incluye, pero no se limita a, esteroides, en especial exemestano y formestano, y en particular no esteroides, en especial aminoglutetimida, vorozol, fadrozol, anastrozol, y muy especialmente letrozol. El exemestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AROMASIN^{MR}. El formestano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada LENTARON^{MR}. El fadrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AFEMA^{MR}. El anastrozol se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ARIMIDEX^{MR}. El letrozol se puede

administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FEMARA^{MR} o FEMAR^{MR}. El letrozol se ha descrito específicamente en la Patente Europea Número 0,236,940 publicada el 16 de septiembre de 1987, así como en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,978,672 publicada el 18 de diciembre de 1990, y en la Patente Japonesa Número 2018112, todas a nombre de la solicitante. La aminoglutetimida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ORIMETEN^{MR}.

Una combinación de la invención que comprenda un agente antineoplástico que sea un inhibidor de aromatasa, es particularmente útil para el tratamiento de tumores de pecho positivos para el receptor de hormonas.

El término "antiestrógenos", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos que antagonizan el efecto de los estrógenos al nivel del receptor de estrógenos. El término incluye, pero no se limita a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno, y clorhidrato de raloxifeno. El tamoxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOLVADEX^{MR}. El clorhidrato de raloxifeno se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada EVISTA^R. El fulvestrant se puede formular como se da a conocer en la

Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,659,516, o se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FASLODEX^{MR}.

5 El término "inhibidores de topoisomerasa I", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, topotecano, irinotecano, 9-nitrocamptotecina, y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148 (compuesto A1 en la
10 Publicación Internacional Número WO 99/17804). El irinotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CAMPTOSAR^{MR}. El topotecano se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HYCANTIN^{MR}.

15 El término "inhibidores de topoisomerasa II", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, las antraciclinas doxorubicina (incluyendo la formulación liposomal, por ejemplo CAELYX^{MR}), epirubicina, idarrubicina, y nemorubicina, las antraquinonas mitoxantrona y
20 losoxantrona, y las podofilotoxinas etoposida y teniposida. La etoposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ETOPOPHOS^{MR}. La teniposida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo
25 la marca comercial registrada VM 26-BRISTOL^{MR}. La

doxorubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ADRIBLASTIN^{MR}. La epirubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMORUBICIN^{MR}. La idarrubicina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZAVEDOS^{MR}. La mitoxantrona se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada NOVANTRON^{MR}.

El término "agentes activos en microtúbulos" se refiere a los agentes estabilizantes de microtúbulos y desestabilizantes de microtúbulos, incluyendo, pero no limitándose a, los taxanos paclitaxel y docetaxel, los vinca-alcaloides, por ejemplo vinblastina, en especial sulfato de vinblastina, vincristina, en especial sulfato de vincristina, y vinorelbina, discodermolida, y epotilonas. El paclitaxel (Taxol®) es un producto natural con actividad antitumoral. El TAXOL se obtiene por medio del proceso semi-sintético a partir de *Taxus baccata*. El nombre químico para el paclitaxel es 13-éster de 2-benzoato de 4,10-diacetato de 5(beta), 20-epoxi-1,2(alfa), 4,7(beta), 10(beta), 13(alfa)-hexahidroxitax-11-en-9-ona, con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina. El docetaxel se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la

marca comercial registrada TAXOTERE^{MR}. El sulfato de vinblastina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada VINBLASTIN R.P.^{MR}. El sulfato de vincristina se
5 puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FARMISTIN^{MR}. La discodermolida se puede obtener, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,010,099.

10 El término "agentes alquilantes", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ciclofosfamida, ifosfamida, y melfalano. La ciclofosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CYCLOSTIN^{MR}. La
15 ifosfamida se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HOLOXAN^{MR}.

El término "antimetabolitos antineoplásticos" incluye, pero no se limita, 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, metotrexato, y edatrexato. La capecitabina se
20 puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada XELODA^{MR}. La gemcitabina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial
25 registrada GEMZAR^{MR}.

El término "compuestos de platina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, carboplatina, cisplatina, y oxaliplatina. La carboplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada CARBOPLAT^{MR}. La oxaliplatina se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ELOXATIN^{MR}.

El término "compuestos que reducen la actividad de la cinasa de proteína, y otros compuestos anti-angiogénicos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y/o la cinasa C de proteína y los compuestos anti-angiogénicos que tengan otro mecanismo para su actividad.

Los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular son en especial los compuestos que inhiben la cinasa de tirosina del receptor de factor de crecimiento endotelial vascular, los compuestos que inhiben a un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, y los compuestos que se enlazan con el factor de crecimiento endotelial vascular, y son en particular los compuestos, proteínas, y anticuerpos monoclonales

genéricamente y específicamente dados a conocer en las Patentes Números WO 98/35958, WO 00/09495, WO 00/27820, WO 00/59509, WO 98/11223, WO 00/27819, y EP 0,769,947; aquéllos descritos por M. Prewett y colaboradores en Cancer Research 59 (1999) 5209-5218, por F. Yuan y colaboradores, en Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, volumen 93, páginas 14765-14770, diciembre de 1996, por Z. Zhu y colaboradores en Cancer Res. 58, 1998, 3209-3214, y por J. Mordenti y colaboradores en Toxicologic Pathology, volumen 27, número 1, páginas 14-21, 1999; en las Publicaciones Internacionales Números WO 00/37502 y WO 94/10202; Angiostatin^{MR}, descrita por M.S. O'Reilly y colaboradores, Cell 79, 1994, 315-328; y Endostatin^{MR}, descrita por M.S. O'Reilly y colaboradores, Cell 88, 1997, 277-285;

los compuestos que reducen la actividad del factor de crecimiento epidérmico (EGF) son en especial los compuestos que inhiben la cinasa de tirosina del receptor de factor de crecimiento epidérmico, los compuestos que inhiben al receptor del factor de crecimiento epidérmico, y los compuestos que se enlazan con el factor de crecimiento epidérmico, y son en particular los compuestos genéricamente y específicamente dados a conocer en las Patentes Números WO 97/02266, EP 0,564,409, WO 99/03854, EP 0520722, EP 0,566,226, EP 0,787,722, EP 0,837,063, US 5,747,498, WO 98/10767, WO 97/30034, WO 97/49688, WO 97/38983, y en

especial, WO 96/33980;

los compuestos que reducen la actividad de la cinasa C de proteína son en especial los derivados de estaurosporina dados a conocer en la Patente Europea Número
5 EP 0,296,110 (la preparación farmacéutica se describe en la Publicación Internacional Número WO 00/48571), cuyos compuestos son inhibidores de la cinasa C de proteína;

en cada caso, en donde las citas de solicitudes de patente o de publicaciones científicas se den en particular
10 en las reivindicaciones de compuestos y en los productos finales de los ejemplos de trabajo, el asunto objeto de los productos finales, las preparaciones farmacéuticas, y las reivindicaciones, se incorporan a la presente solicitud como referencia a estas publicaciones. De la misma manera están
15 comprendidos los estereoisómeros correspondientes, así como las modificaciones de cristal correspondientes, por ejemplo solvatos y polimorfos, que se dan a conocer en las mismas. Los compuestos utilizados como ingredientes activos en las combinaciones dadas a conocer en la presente, se pueden
20 preparar y administrar como se describe en los documentos citados, respectivamente. Otros compuestos anti-angiogénicos son talidomida (THALOMID), SU5416, y celecoxib (Celebrex).

El término "agonista de gonadorrelina", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a,
25 abarelix, goserelina, y acetato de goserelina. La goserelina

se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,100,274, y se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOLADEX^{MR}. El abarelix se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,843,901.

El término "anti-andrógenos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, bicalutamida (CASODEX^R), que se puede formular, por ejemplo, como se da a conocer en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 4,636,505.

El término "bisfosfonatos", como se utiliza en la presente, incluye, pero no se limita a, ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico, y ácido soledrónico. El "ácido etidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada DIDRONEL^{MR}. El "ácido clodrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONEFOS^{MR}. El "ácido tiludrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada SKELID^{MR}. El "ácido pamidrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada AREDIA^{MR}. El

"ácido alendrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada FOSAMAX^{MR}. El "ácido ibandrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada BONDRANAT^{MR}. El "ácido risedrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ACTONEL^{MR}. El "ácido zoledrónico" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada ZOMETA^{MR}. El ácido zoledrónico se ha descrito específicamente en la Patente Europea Número 0,275,821, publicada el 27 de julio de 1988, así como en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 4,939,130 otorgada el 03 de julio de 1990, y en la Patente Japonesa Número 2744238, todas a nombre de la solicitante. El término "ácido zoledrónico" también incluye la sal farmacológicamente aceptable del mismo, o cualquier hidrato del mismo, tal como el ácido zoledrónico anhidro, el monohidrato de ácido zoledrónico, zoledronato de disodio, zoledronato de trisodio.

El "trastuzumab" se puede administrar, por ejemplo, en la forma como se comercia, por ejemplo bajo la marca comercial registrada HERCEPTIN^{MR}.

El término "agentes efectivos en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico", como se utiliza en la

presente, se refiere a una lactona macrocíclica que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo rapamicina, 40-O-(2-hidroxietil)-rapamicina (RAD), CCI779, ó ABT578; una ascomicina que tiene propiedades inmunosupresoras, por ejemplo ABT-281, ASM981, etcétera; azatioprina; leflunomida; mizoribina; ácido micofenólico; micofenolato-mofetil; un análogo de somatostatina como octreotida, lanreotida, vapreotida, o SOM230, un inhibidor de calcineurina, por ejemplo ciclosporina A ó FK 506; un compuesto de desoxiespergualina, o un derivado o análogo del mismo, por ejemplo 15-DSG, un agente de inicio de linfocitos acelerado, por ejemplo 2-amino-2-[2-(4-octilfenil)etil]propano-1,3-diol, FTY720, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia una sal de clorhidrato del mismo, corticosteroides, por ejemplo prednisolona, metilprednisolona, y dexametasona, anticuerpos monoclonales para receptores de leucocitos, por ejemplo MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD11a/CD18, CD25, CD27, CD28, CD40, CD45, CD58, CD80, CD86, CD137, ICOS, CD150 (SLAM), OX40, 4-1BB, o sus ligandos, por ejemplo CD154, o antagonistas de los mismos; otros compuestos inmunomoduladores, por ejemplo una molécula de enlace recombinante que tenga cuando menos una porción del dominio extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo, por ejemplo cuando menos una porción extracelular de CTLA4 o un mutante del mismo unida a una secuencia de

proteína que no sea de CTLA4, por ejemplo CTLA4Ig (por ejemplo designada como ATCC 68629), o un homólogo o un mutante de la misma, por ejemplo LEA29Y; inhibidores de moléculas de adhesión, por ejemplo antagonistas de LFA-1, antagonistas de ICAM-1 ó -3, anticuerpos anti-LFA-1 ó anti-ICAM, antagonistas de VCAM-4 ó antagonistas de VLA-4; o anticuerpos antiquimiocinas o anticuerpos receptores de antiquimiocinas, o antagonistas de receptores de quimiocinas de bajo peso molecular, por ejemplo anticuerpos anti-MCP-1.

La estructura de los agentes activos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index", o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente de las mismas se incorpora a la presente como referencia.

Una combinación que comprenda (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, y (b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de agentes antineoplásticos y agentes efectivos en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico, en donde los ingredientes activos estén presentes en cada caso en forma libre o en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, será referida

posteriormente en la presente como una COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

La naturaleza de las enfermedades proliferativas como las enfermedades de tumores sólidos y el rechazo de trasplante agudo o crónico, es multifactorial. Bajo ciertas
5 circunstancias, se pueden combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción. Sin embargo, el solamente considerar cualquier combinación de fármacos que tengan diferente modo de acción no necesariamente conduce a combinaciones con
10 efectos convenientes.

Los más sorprendente es el descubrimiento experimental de que la administración in vivo de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION, comprendiendo en especial un agente antineoplástico como el componente de combinación (b),
15 da como resultado no solamente un efecto benéfico, en especial un efecto terapéutico sinérgico, por ejemplo con respecto a ser más lenta, detener, o revertir la formación de neoplasma, o una duración más larga de la respuesta del tumor, sino que también efectos benéficos sorprendentes
20 adicionales, por ejemplo menos efectos secundarios, una mejor calidad de vida, y una mortalidad y patología reducidas, comparándose con una monoterapia aplicando solamente uno de los ingredientes farmacéuticamente activos utilizados en la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, en particular en el tratamiento
25 de un tumor que sea refractario a otros quimioterapéuticos

conocidos como agentes contra el cáncer. En particular, se observa una mayor recuperación del componente de combinación (b) en el tejido tumoral y en las células tumorales, cuando se aplica en combinación con el componente de combinación

5 (a).

Un beneficio adicional es que se pueden utilizar dosis más bajas de los ingredientes activos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN, por ejemplo, que las dosificaciones con frecuencia no solamente necesitan ser más pequeñas, sino que también se aplican con menos frecuencia, o se pueden utilizar con el objeto de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto está de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes que se vayan a tratar.

Se puede demostrar, mediante los modelos de prueba establecidos, y en particular los modelos de prueba descritos en la presente, que una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN da como resultado una demora de progreso o tratamiento más efectivo de una enfermedad proliferativa y/o rechazo de trasplante agudo o crónico, comparándose con los efectos observados con los componentes de combinación individuales. La persona experta en la técnica pertinente está absolutamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba relevante para probar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos mencionados anteriormente en la presente y más adelante en la presente. La actividad farmacológica de una COMBINACIÓN DE LA

INVENCIÓN, por ejemplo, se puede demostrar en un estudio clínico o en un procedimiento de prueba como se describe esencialmente más adelante en la presente.

Los estudios clínicos adecuados son, por ejemplo,
5 estudios de etiqueta abierta, no seleccionados aleatoriamente, de escala de dosis, en pacientes con tumores sólidos avanzados. Estos estudios prueban en particular el sinergismo de los ingredientes activos de las COMBINACIONES DE LA INVENCIÓN. Los efectos benéficos sobre las enfermedades
10 proliferativas se pueden determinar directamente a través de los resultados de estos estudios, o mediante cambios en el diseño del estudio que son conocidos por una persona experta en la materia. Estos estudios son en particular adecuados para comparar los efectos de una monoterapia utilizando los
15 ingredientes activos y una COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN. De preferencia, el componente de combinación (a) se administra con una dosis fija, y la dosis del componente de combinación (b) se escala hasta que se alcance la Máxima Dosificación Tolerada. En una modalidad preferida del estudio, cada
20 paciente recibe dosis diarias del componente de combinación (a). La eficacia del tratamiento se puede determinar en estos estudios, por ejemplo, después de 18 ó 24 semanas, mediante evaluación radiológica de los tumores cada seis semanas.

De una manera alternativa, se puede utilizar un
25 estudio doble-ciego controlado con placebo, con el objeto de

probar los beneficios de la combinación de la invención mencionados en la presente.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION también se puede aplicar en combinación con intervención quirúrgica, hipertermia corporal leve entera prolongada, y/o terapia de irradiación.

En una modalidad preferida de la invención, el agente quimioterapéutico es un agente antineoplástico seleccionado a partir de inhibidores de aromatasa, antiestrógenos, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, agentes activos en microtúbulos, agentes alquilantes, antimetabolitos antineoplásticos, compuestos de platina, compuestos que reduzcan la actividad de la cinasa de proteína y otros compuestos anti-angiogénicos, agonistas de gonadorrelina, anti-andrógenos, bisfosfonatos y trastuzumab. En esta modalidad, el agente antineoplástico se selecciona en especial a partir de ácido pamidrónico, ácido zoledrónico y letrozol, de preferencia ácido zoledrónico y letrozol.

Una modalidad de la invención se refiere al uso de una combinación de la invención para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de, o para, la preparación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de cáncer de pecho. De preferencia, en esta modalidad, la combinación de la invención comprende un inhibidor de aromatasa, muy especialmente el inhibidor de

aromatasa letrozol.

Otra modalidad de la invención se refiere al uso de una combinación de la invención para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de, o para, la preparación de un medicamento para la prevención, demora de progreso, o tratamiento de cáncer de pulmón. De preferencia, en esta modalidad, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION comprende carboplatina.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION también es útil para prevenir o combatir las enfermedades de vasos de injerto, por ejemplo vasculopatías de alo- ó xeno-trasplantes, por ejemplo aterosclerosis de vasos de injerto o rechazo de injerto crónico, por ejemplo en un trasplante de órgano, tejido, o células, por ejemplo trasplantes de corazón, pulmón, corazón-pulmón combinados, hígado, riñón, o páncreas (por ejemplo, células de los islotes pancreáticos), o para prevenir o tratar estenosis de injerto de venas, restenosis, y/u oclusión vascular en seguida de lesión vascular, por ejemplo causada por procedimientos de cateterización o por procedimientos de raspado vascular, tales como angioplastia transluminal percutánea, tratamiento con láser, u otros procedimientos invasivos que alteren la integridad de la íntima vascular o del endotelio.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION puede ser una preparación combinada o una composición farmacéutica.

Es un objetivo de esta invención proporcionar una composición farmacéutica que comprenda una cantidad, que sea conjuntamente efectiva terapéuticamente contra una enfermedad proliferativa o rechazo de trasplante agudo o crónico, que comprenda la COMBINACIÓN DE LA INVENCION. En esta
5 composición, los componentes de combinación (a) y (b) se pueden administrar juntos, uno después del otro, o por separado en una forma de dosificación unitaria combinada o en dos formas de dosificación unitaria separadas. La forma de
10 dosificación unitaria también puede ser una combinación fija.

Las composiciones farmacéuticas para la administración separada de los componentes de combinación (a) y (b), y para la administración en una combinación fija, es decir, una sola composición galénica que comprenda cuando
15 menos dos componentes de combinación (a) y (b), de acuerdo con la invención, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma, y son aquéllas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos (animales de sangre caliente), incluyendo el hombre,
20 comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de cuando menos un componente de combinación farmacológicamente activo solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, en especial adecuados para aplicación enteral o parenteral.

25 La composición farmacéutica novedosa contiene, por

ejemplo, de aproximadamente el 10 por ciento a aproximadamente el 100 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 60 por ciento de los ingredientes activos. Las preparaciones farmacéuticas para la terapia de combinación para administración enteral o parenteral son, por ejemplo, aquéllas que están en formas de dosificación unitaria, tales como tabletas recubiertas con azúcar, tabletas, cápsulas o supositorios, y además ampollitas. Si no se indica de otra manera, éstas se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo por medio de procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento con azúcar, disolución, o liofilización. Se apreciará que el contenido unitario de un componente de combinación contenido en una dosis individual de cada forma de dosificación no necesita por sí mismo constituir una cantidad efectiva, debido a que se puede alcanzar la cantidad efectiva necesaria mediante la administración de una pluralidad de unidades de dosificación.

En particular, se puede administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de cada uno de los componentes de combinación de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION de una manera simultánea o en secuencia y en cualquier orden, y los componentes se pueden administrar por separado o como una combinación fija. Por ejemplo, el método de demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa y/o

rechazo de trasplante agudo o crónico de acuerdo con la invención, puede comprender: (i) la administración del componente de combinación (a) en una forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, y (ii) la administración de un
5 componente de combinación (b) en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, de una manera simultánea o en secuencia en cualquier orden, en cantidades conjuntamente efectivas terapéuticamente, de preferencia en cantidades sinérgicamente efectivas, por ejemplo en dosificaciones
10 diarias correspondientes a las cantidades descritas en la presente. Los componentes de combinación individuales de la COMBINACIÓN DE LA INVENCIÓN se pueden administrar por separado en diferentes tiempos durante el transcurso de la terapia, o de una manera concurrente en formas de combinación
15 divididas o individuales. Además, el término "administrar" también abarca el uso de un profármaco de un componente de combinación que se convierta *in vivo* en el componente de combinación como tal. Se debe entender, por consiguiente, que la presente invención abarca todos los regímenes de
20 tratamiento simultáneo o alternado, y el término "administrar" se debe interpretar de conformidad con lo mismo.

La dosificación efectiva de cada uno de los componentes de combinación empleados en la COMBINACIÓN DE LA
25 INVENCIÓN puede variar dependiendo del compuesto particular o

de la composición farmacéutica empleada, del modo de administración, de la condición que se esté tratando, de la severidad de la condición que se esté tratando. Por consiguiente, el régimen de dosificación de la COMBINACIÓN DE
5 LA INVENCION se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo la vía de administración y la función renal y hepática del paciente. Un médico, clínico, o veterinario de una experiencia ordinaria, puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad efectiva de los
10 ingredientes activos individuales requeridos para prevenir, contrarrestar, o detener el progreso de la condición. La precisión óptima para alcanzar la concentración de los ingredientes activos dentro del intervalo que produzca eficacia sin toxicidad, requiere de un régimen basado en la
15 cinética de la disponibilidad de los ingredientes activos en los sitios objetivos.

El monomesilato de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-
20 amina de preferencia se administra a un ser humano en una dosificación en el intervalo de aproximadamente 2.5 a 850 miligramos/día, más preferiblemente de 5 a 600 miligramos/día, y de una manera muy preferible de 20 a 300 miligramos/día. A menos que se informe de otra manera en la
25 presente, el compuesto de preferencia se administra desde una hasta cuatro veces al día.

El fadrozol se puede administrar oralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 10 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 miligramos/día.

El letrozol se puede administrar oralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 10 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 miligramos/día, más preferiblemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5 miligramos/día. Los ejemplos de las composiciones que contienen letrozol son bien conocidos en este campo, por ejemplo Physicians' Desk Reference Copyright® 2001 (Medical Economics Company Inc.).

Las dosis individuales del ácido zoledrónico de preferencia no deben excederse de 8 miligramos; de preferencia 4 miligramos, más preferiblemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 4 miligramos. La duración de una infusión intravenosa de preferencia no debe ser menor a 15 minutos. Las composiciones que contienen ácido zoledrónico se describen en la técnica, por ejemplo, en la Solicitud de Patente Internacional Número US01/14886 presentada el 5 de mayo de 2001, y publicada el 29 de noviembre de 2001.

El exemestano se puede administrar oralmente a un

ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 a aproximadamente 200 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 10 a aproximadamente 25 miligramos/día, o parenteralmente de aproximadamente 50 a 500 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 100 a aproximadamente 250 miligramos/día. Si el fármaco se va a administrar en una composición farmacéutica separada, se puede administrar en la forma dada a conocer en la Patente Británica Número GB 2,177,700.

10 El formestano se puede administrar parenteralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 100 a 500 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 250 a aproximadamente 300 miligramos/día.

15 El anastrozol se puede administrar oralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 0.25 a 20 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5 miligramos/día.

20 La aminoglutemida se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 200 a 500 miligramos/día.

El citrato de tamoxifeno se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 40 miligramos/día.

25 La vinblastina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente

1.5 a 10 miligramos/metro cuadrado/día.

El sulfato de vincristina se puede administrar parenteralmente a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 0.025 a 0.05 miligramos/kilogramo de peso corporal·semana.

La vinorelbina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 50 miligramos/metro cuadrado/día.

El fosfato de etoposida se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a 115 miligramos/metro cuadrado/día, por ejemplo 56.8 ó 113.6 miligramos/metro cuadrado/día.

La teniposida se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 75 a 150 miligramos aproximadamente cada dos semanas.

La doxorubicina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 100 miligramos/metro cuadrado/día, por ejemplo 25 ó 50 miligramos/metro cuadrado/día.

La epirubicina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 200 miligramos/metro cuadrado/día.

La idarrubicina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 0.5 a 50 miligramos/metro cuadrado/día.

La mitoxantrona se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 2.5 a 25 miligramos/metro cuadrado/día.

El paclitaxel se puede administrar a un ser humano
5 en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 300 miligramos/metro cuadrado/día.

El docetaxel se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a 100 miligramos/metro cuadrado/día.

10 La ciclofosfamida se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 1,500 miligramos/metro cuadrado/día.

El melfalano se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente
15 0.5 a 10 miligramos/metro cuadrado/día.

El 5-fluorouracilo se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 1,000 miligramos/metro cuadrado/día, por ejemplo 500 miligramos/metro cuadrado/día.

20 La capecitabina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 10 a 1,000 miligramos/metro cuadrado/día.

El clorhidrato de gemcitabina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de
25 aproximadamente 1,000 miligramos/semana.

El metotrexato se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 a 500 miligramos/metro cuadrado/día.

5 El topotecano se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 1 a 5 miligramos/metro cuadrado/día.

El irinotecano se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 350 miligramos/metro cuadrado/día.

10 La carboplatina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 200 a 400 miligramos/metro cuadrado aproximadamente cada cuatro semanas.

15 La cisplatina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a 75 miligramos/metro cuadrado, aproximadamente cada tres semanas.

20 La oxaliplatina se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 50 a 85 miligramos/metro cuadrado, cada dos semanas.

El ácido alendrónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 5 a 10 miligramos/día.

25 El ácido clodrónico se puede administrar a un ser

humano, por ejemplo en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 750 a 1,500 miligramos/día.

El ácido etridónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de
5 aproximadamente 200 a 400 miligramos/día.

El ácido ibandrónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 1 a 4 miligramos, cada tres a cuatro semanas.

El ácido risedrónico se puede administrar a un ser
10 humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 20 a 30 miligramos/día.

El ácido pamidrónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 15 a 90 miligramos, cada tres a cuatro
15 semanas.

El ácido tiludrónico se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 200 a 400 miligramos/día.

El trastuzumab se puede administrar a un ser humano
20 en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 1 a 4 miligramos/metro cuadrado/semana.

La bicalutamida se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 25 a 50 miligramos/metro cuadrado/día.

25 El paclitaxel se puede administrar a un ser humano

en un intervalo de dosificación que varíe de aproximadamente 135 miligramos/metro cuadrado a aproximadamente 175 miligramos/metro cuadrado, administrados intravenosamente cada tres semanas, ó 100 miligramos/metro cuadrado cada dos
5 semanas.

La sal de succinato descrita en el Ejemplo 62 de la Publicación Internacional Número WO 98/35958, se puede administrar a un ser humano en un intervalo de dosificación de aproximadamente 50 a 1,500, más preferiblemente de
10 aproximadamente 100 a 750, y de una manera muy preferible de 250 a 500 miligramos/día.

La COMBINACIÓN DE LA INVENCION comprende (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina en un intervalo de dosificación
15 de aproximadamente 50 a 500 miligramos/día, de preferencia de 50 a 200 miligramos/día, y (b) letrozol en un intervalo de dosificación de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 5 miligramos/día, de preferencia de aproximadamente 1 a
aproximadamente 2.5 miligramos/día.

20 Además, la presente invención pertenece al uso de una COMBINACIÓN DE LA INVENCION para la demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa y/o rechazo de trasplante agudo o crónico, y para la preparación de un medicamento para la demora de progreso o tratamiento de una
25 enfermedad proliferativa y/o rechazo de trasplante agudo o

crónico.

Más aún, la presente invención proporciona un paquete comercial que comprende, como ingredientes activos, la COMBINACIÓN DE LA INVENCION, junto con instrucciones para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en la demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa y/o rechazo de trasplante agudo o crónico.

El siguiente ejemplo ilustra la invención descrita anteriormente, pero, sin embargo, no pretende limitar el alcance de la invención de ninguna manera. Otros métodos de prueba conocidos como tales por la persona experta en el campo pertinente también pueden determinar los efectos benéficos de la COMBINACIÓN DE LA INVENCION.

Ejemplo 1: Líneas celulares humanas de carcinoma de próstata DU145 cultivadas i.d. en ratones sin pelo

Se cultivan líneas celulares humanas de carcinoma de próstata DU145 i.d. en ratones sin pelo. Las células tumorales (10^6) se inyectan intradérmicamente (i.d.) sobre el flanco izquierdo y derecho de los ratones sin pelo. El tratamiento con los compuestos se inicia después de 25 a 32 días, cuando los tumores alcanzan un tamaño de 80 a 100 milímetros cuadrados. En este momento, los animales se seleccionan en grupos, con medias e intervalos equivalentes de los tamaños de los tumores. Luego el tratamiento se asigna

aleatoriamente a los diferentes grupos. El tamaño del tumor se mide con calibradores sobre una base semanal.

Ejemplo 2: ST571 solo, Taxol® solo (paclitaxel),
 5 doxorrubicina sola, o la combinación de STI571 más uno de
 ambos contra xenoinjertos de tumor de glioma C6 de rata en
 ratones BALB/c hembras

Los tumores se inician mediante la inyección
 subcutánea de 1×10^6 células C6 de rata (n=8/grupo). Cuando
 10 los tumores alcanzan aproximadamente 75 milímetros cúbicos,
 se inicia el tratamiento con STI571 en 100
 miligramos/kilogramo oralmente, cada 12 horas. El componente
 de combinación Taxol® se administra en 15
 miligramos/kilogramo, intravenosamente, cada 48 horas, por
 15 cinco veces, o el componente de combinación doxorrubicina en
 9 miligramos/kilogramo intravenosamente, cada 7 días.

Los puntos de datos que justamente extienden la IC_{50}
 de los agentes solos o en combinación, se introducen en el
 programa CalcuSyn (CalcuSyn, Biosoft, Cambridge, Reino
 20 Unido). Este programa calcula un índice de combinación no
 exclusivo (CI), cuyo valor indica la interacción de los dos
 compuestos, en donde $CI \sim 1$ representa dosis casi aditivas;
 0.85 - 0.9 indica un ligero sinergismo, y un valor menor a
 0.85 indica sinergismo.

25 Se obtuvo un C.I. de 0.3 ± 0.03 para la combinación

de STI571 y Taxol®, y se obtuvo un C.I. de 0.04 ± 0.04 para la combinación de STI571 y doxorubicina.

En una prueba de glioma C6 *in vitro*, se observó un C.I. de 0.3 ± 0.2 para la combinación de STI571 y vinblastina.

Se puede utilizar el mismo protocolo experimental para probar que el STI571 induce interacciones sinérgicas con otros fármacos, como se mencionó anteriormente.

El sorprendente efecto benéfico de nuestras nuevas combinaciones, por ejemplo menos efectos secundarios, efecto terapéutico sinérgico, también se puede demostrar en estudios clínicos, como se describe esencialmente más adelante en la presente, de una manera conocida por la persona experta.

15 Ejemplo 3:

El propósito de este estudio es determinar los efectos del tratamiento de pacientes con metástasis óseas osteolíticas u osteoblásticas con la combinación de Glivec + Zometa.

20 OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

El objetivo primario de este estudio es probar que existen interacciones de fármacos sinérgicas, y que no existen efectos secundarios entre Glivec y Zometa (farmacocinéticos, farmacológicos, tóxicos).

25 El objetivo secundario es determinar el tiempo para

el progreso de la enfermedad (esquelética, extra-esquelética) para los pacientes tratados con Glivec + Zometa.

Otros objetivos son determinar puntajes de dolor, puntajes analgésicos, eventos relacionados con el esqueleto, respuestas a lesiones óseas objetivas, marcadores de resorción ósea, y supervivencia global para los pacientes tratados con Glivec + Zometa. También es un objetivo evaluar la eficacia de Glivec + Zometa en el tratamiento paliativo de metástasis óseas dolorosas.

10 DURACIÓN DEL ESTUDIO:

Tiempo permitido para inscripción de pacientes: 12 meses.

Duración de la participación de un paciente individual: 12 meses.

15 Duración total del estudio: 24 meses.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO: 15 pacientes

Criterios de Inclusión: Cualquier cáncer con cuando menos una metástasis ósea (lítica o blástica) sobre película llana (≥ 1 cm). Los pacientes pueden estar recibiendo una terapia contra el cáncer en el momento de la selección aleatoria. Los pacientes ambulatorios eran mayores de 18 años o mayores de edad.

Estado de desempeño de ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0, 1, ó 2.

25 Si la paciente tiene potencial para embarazarse, se

requiere una prueba de embarazo negativo antes del tratamiento. Capacidad para cumplir con los requerimientos del estudio.

Interrupción o Descontinuación del Tratamiento:

5 Se documenta, ya sea que cada paciente terminara o no el estudio clínico. Si para cualquier paciente, se interrumpió el tratamiento o las observaciones del estudio, se registra la razón. Los pacientes que interrumpan el tratamiento de estudio antes de 12 meses, no son
10 reemplazados. Se considera que las razones para que un paciente pueda interrumpir la participación en un estudio clínico constituyen una de las siguientes: eventos adversos, valores de laboratorio anormales, resultados del procedimiento de prueba anormales, efecto terapéutico
15 insatisfactorio, condición del sujeto que ya no requiera el tratamiento de estudio, violación del protocolo, consentimiento de retiro del sujeto, pérdida del seguimiento, problemas administrativos, fallecimiento.

TRATAMIENTO:

20 Todos los pacientes reciben lo siguiente: A)
Zometa, 4 miligramos, como una infusión intravenosa de 15 minutos cada 3 a 4 semanas + Glivec, 400, 600, u 800 miligramos oralmente al día (la dosis de 800 miligramos de Glivec se da como 400 miligramos dos veces al día). En el día
25 del estudio 1, los pacientes elegibles reciben una infusión

de 4 miligramos/15 minutos de Zometa con muestreo farmacocinético aunado. B) La dosificación oral de Glivec se inicia en el día del estudio 3. El muestreo farmacocinético para las concentraciones de imatinib en estado continuo tiene
5 lugar durante un período de 8 horas en cualquier día durante los días 10 a 14, o en el día 28 (coincide con la segunda dosis de Zometa). Los suministros del fármaco en estudio (Zometa y Glivec) se embarcarán al farmacéutico de cada centro. Se suministrarán los fármacos del estudio para el
10 período de estudio de 12 meses. Los fármacos se empaacan en una forma de etiqueta abierta.

Terapia de investigación: Zometa se suministra en frascos liofilizados de 4 miligramos. Cada frasco de 4 miligramos se debe reconstituir con 5 mililitros de agua
15 estéril. El volumen apropiado de Zometa reconstituido se debe mezclar con suero normal (al 0.9 por ciento), de tal manera que el volumen total infundido sea de 100 mililitros. El Zometa reconstituido se debe administrar como una infusión intravenosa de 15 minutos.

20 Si las soluciones de Zometa reconstituidas no se pueden utilizar inmediatamente, las soluciones se deben refrigerar a temperaturas entre 36 y 46°F (2-8°C), y se pueden utilizar para hasta 24 horas.

Tres pacientes se tratan con 400, 600, u 800
25 miligramos al día con Glivec. Si se presentan toxicidades

grado 3 ó 4 en cualquier paciente, el número de pacientes con esa dosis de Glivec se extiende hasta 6 pacientes. La MTD (máxima dosis tolerada) de Glivec se alcanza si 2/6 pacientes exhiben una toxicidad de grado 3 ó 4. (Ver los Criterios de Toxicidad Comunes de NIC/NIH).

Si un paciente individual experimenta toxicidad de grado 3 ó 4, se interrumpe el tratamiento bajo este estudio con Zometa + Glivec. Luego ese paciente recibe tratamiento como sea instruido por su médico.

Un paciente individual puede continuar recibiendo Zometa + Glivec por hasta 12 meses si hay un progreso de la enfermedad en el hueso.

Terapia contra el cáncer estándar: Los pacientes deben estar recibiendo terapia contra el cáncer en el momento de la selección aleatoria. Los pacientes de cáncer de pecho que reciban terapia hormonal deben estar en la terapia hormonal de primera línea o de segunda línea para la enfermedad metastásica. Los pacientes de cáncer de pecho no deben estar recibiendo más que la terapia hormonal de la segunda línea para la enfermedad metastásica en el momento de la selección aleatoria, a menos que se les dé en combinación con la terapia. Los cambios al régimen anti-neoplástico inicial durante el estudio están a discreción del médico que lo esté tratando. Los pacientes de ambos grupos de enfermedad pueden interrumpir todas las terapias anti-neoplásticas

específicas en cualquier momento durante el estudio. Los pacientes que ya no estén recibiendo terapias anti-neoplásticas deben continuar recibiendo las infusiones de los fármacos de estudio a intervalos de 3 a 4 semanas hasta que
5 se terminen los 12 meses de terapia estipulados.

Química sanguínea: Durante el monitoreo continuo de los estudios en la fase III con Zometa®, los grupos de monitoreo de seguridad observaron una frecuencia posiblemente más alta de incrementos en la creatinina en suero y los
10 eventos adversos asociados con el uso de Zometa®, y recomendaron que se mida la creatinina en suero antes de cada dosis del fármaco en estudio. Se permite una ventana de 72 horas para verificar la creatinina antes de la siguiente dosis. El resultado de la creatinina en suero local se evalúa
15 de acuerdo con los siguientes criterios:

Si la creatinina en suero de la línea base del paciente fue < 1.4 miligramos/decilitro en el momento de entrar al estudio, un incremento de 0.5 miligramos/decilitro o más requiere de la demora de la dosis del fármaco en
20 estudio hasta que la creatinina en suero del paciente regrese hasta no más del 10 por ciento arriba del valor de la línea base.

Si la creatinina en suero de la línea base del paciente fue ≥ 1.4 miligramos/decilitro, entonces cualquier
25 incremento en la creatinina en suero de 1.0

miligramos/decilitro o más, requiere que se demore el fármaco en estudio hasta que la creatinina en suero del paciente regrese hasta no más del 10 por ciento arriba del valor de la línea base.

5 Cualquier duplicación del valor de creatinina en suero de la línea base requiere que se demore el fármaco en estudio hasta que la creatinina en suero del paciente regrese hasta no más del 10 por ciento arriba del valor de la línea base.

10 Si se necesita demorar el fármaco en estudio, se continúa siguiendo la creatinina en suero del paciente a intervalos de acuerdo con el juicio clínico del investigador, pero cuando menos en las visitas de estudio regularmente programadas, hasta la recuperación completa (es decir, un
15 retorno hasta no más del 10 por ciento arriba del valor de la línea base). Se deben seguir otros procedimientos del estudio de acuerdo con el programa de protocolo, inclusive cuando se continúe deteniendo el fármaco en estudio.

 Si el paciente experimenta una toxicidad
20 hematológica de grado 3/4, definida como una ANC $< 1 \times 10^9/L$, o un conteo de plaquetas $< 50 \times 10^9/L$, el Glivec se debe detener hasta que se haya resuelto la toxicidad hasta $\leq$ grado 2. La ANC (cuenta absoluta de neutrófilos) tendrá precedencia sobre una cuenta de WBC (glóbulos blancos sanguíneos) en la
25 determinación del grado de neutropenia (por ejemplo, las

dosis no deben interrumpirse para un paciente cuando tenga una WBC $< 2.0 \times 10^9/L$ pero una ANC $> 1 \times 10^9/L$). Si la toxicidad se resuelve hasta el grado 1 dentro de dos semanas, se puede reasumir el tratamiento con Glivec en la misma
5 dosis. Si la toxicidad de grado 3/4 recurre o persiste durante más de dos semanas, se debe detener el Glivec, y luego se debe recomendar en una dosis diaria reducida por 200 miligramos (por ejemplo, desde 800 miligramos/día hasta 600 miligramos/día) una vez que se haya resuelto la toxicidad
10 hasta $\leq$ grado 1. Si recurre nuevamente la toxicidad de grado 3/4, se debe detener el Glivec. No se llevarán a cabo reducciones de dosis nuevamente para la anemia de grado 1-4. Si el paciente desarrolla anemia, se puede transfundir a discreción del investigador.

15 Se desconoce la dosis óptima de Glivec en un espectro todavía no definido de enfermedades; sin embargo, la posibilidad de una respuesta a la dosis clínicamente relevante puede ser importante. Por consiguiente, es posible que las dosis más altas de Glivec induzcan respuestas
20 inclusive si fracasa una dosis más baja. Si se presenta vómito, no se debe tomar medicamento de estudio adicional en ese día, en un esfuerzo por reemplazar el material que se haya vomitado.

Si por cualquier razón la interrupción del
25 tratamiento con Glivec es igual o mayor a 14 días, entonces

se debe interrumpir ese paciente.

Eventos Relacionados con el Esqueleto: Los eventos relacionados con el esqueleto se definen como fracturas óseas patológicas, con presión de la médula espinal, cirugía de hueso, y terapia de radiación a los huesos.

Las fracturas patológicas se definen como las fracturas óseas que se presentan de una manera espontánea, o que resultan de una trauma trivial. Una nueva fractura de compresión vertebral se define como una reducción en la altura vertebral total, o en la altura vertebral anterior, o en la altura vertebral posterior de ≥ 25 por ciento desde la línea base (Visita 1). Una fractura de compresión vertebral vieja (previamente existente) puede estar presente en la visita 1. En la visita 1, una fractura de compresión vertebral previamente existente se define como una reducción en la altura vertebral total, o anterior o posterior, de ≥ 25 por ciento, comparándose con una película espinal anterior, o comparándose con una vértebra adyacente. Una reducción adicional en la altura vertebral total, o anterior, o posterior, de una fractura vertebral vieja, por ≥ 25 por ciento durante el estudio, se debe clasificar como una nueva fractura por compresión vertebral. Cada fractura patológica (vertebral y no vertebral, incluyendo fracturas de costillas) se debe documentar mediante una película de rayos X llana durante el estudio, y se debe contar por separado.

Progreso Global de la Enfermedad: El progreso global de la enfermedad es determinado cada tres meses por el investigador, utilizando criterios de respuesta del tumor ilustrados en una forma A (para pacientes de mieloma múltiple) y B (para pacientes de cáncer de pecho). La evaluación del progreso del tumor debe tomar en cuenta la evaluación del radiólogo de los estudios radiográficos óseos y de los estudios radiográficos en serie apropiados de sitios de tumor no esquelético, si están presentes.

10 Estado de Desempeño de ECOG: El estado de desempeño de ECOG se llena cuando menos cada tres meses.

Calidad de Vida (QOL): La calidad de vida se evalúa utilizando un cuestionario FACT-G (Evaluación Funcional de Terapia de Cáncer en General) cada tres meses. Los cuestionarios de la calidad de vida son llenados por el paciente al llegar a la clínica, y antes de que el paciente haya sido entrevistado por el médico o haya recibido el medicamento en estudio.

20 Puntajes de Analgésicos: El uso de analgésico se califica cada tres meses de acuerdo con el puntaje de analgésicos.

Puntaje de Dolor: El puntaje de dolor se evalúa cada tres meses de acuerdo con la forma corta de Inventario de Dolor Breve (BPI). El inventario de dolor breve puede producir tres puntajes de dolor: el peor dolor, un puntaje de

25

dolor compuesto, y un puntaje de interferencia de dolor. El puntaje de dolor compuesto es el que se utiliza en este estudio.

Marcadores de Resorción Ósea: Un laboratorio
5 central va a medir los siguientes parámetros:

- PTH en suero (hormona paratiroides) (Vistas 1, 6, 10, 14, y 19). Se realiza la medición de la hormona paratiroides utilizando un ensayo inmuno-quimiluminiscente (ICAM-PTH). Se saca una muestra (5 mililitros) en un tubo de
10 5.0 mililitros con la parte superior roja ó SST (separador de suero), y se centrifuga. Inmediatamente después de la centrifugación, se remueve el suero (2 mililitros) y se coloca en un frasco de transporte de plástico, y se congela. Se envía el suero congelado en frascos de plástico sobre
15 hielo seco al laboratorio central. Los datos permanecen ciegos para los sitios.

- BAP (cada tres meses). Se extraerá sangre venosa para la BAP (fosfatasa alcalina ósea). Los datos permanecen ciegos para los monitores del estudio y los sitios
20 investigadores.

- Química de orina (cada tres meses). Después de enjuagar levantarse en la mañana, se desecha la muestra de orina inicial pasada por el paciente. Se recolecta la siguiente orina del 'segundo vaciado'. El paciente no
25 necesita permanecer en ayunas salvo para reducir la variación

diurna; se recolecta otra muestra a media mañana siempre que sea posible. La orina debe mezclarse completamente antes de sacar alícuotas para creatinina, piridinolina, desoxipiridinolina, y N-telopéptido. Los datos permanecen
5 ciegos para los monitores del estudio y los sitios investigadores.

Evaluaciones de Seguridad: Las evaluaciones de seguridad consisten en monitorear y registrar todos los eventos adversos y todos los eventos adversos serios, el
10 monitoreo regular de hematología, química sanguínea, y valores de orina, y la realización de exámenes físicos. En adición, se evalúa el tiempo para la interrupción del fármaco en estudio, y se evaluará la sobrevivencia.

Niveles de Fármaco y Evaluaciones Farmacocinéticas:
15 En la visita 1, se obtiene una muestra de sangre (5 mililitros) para la determinación de la concentración en suero de la glicoproteína de ácido alfa-1.

En la visita 2, se obtienen muestras de sangre en secuencia (5 mililitros) para la determinación de las
20 concentraciones en plasma del ácido zoledrónico, como sigue: 0 horas (infusión antes del inicio), 15 minutos (dentro de 30 segundos después de la infusión final), 45 minutos, 1.5 horas, 3 horas, 5 horas, 8 horas.

En la visita 2A se obtienen muestras de sangre en
25 secuencia (5 mililitros, 7.5 mililitros para la muestra de

las 0 horas) para la determinación de las concentraciones en plasma de imatinib (imatinib y ácido zoledrónico en la muestra de las 0 horas) (cualquier tiempo entre los días 10 a 14 después de la primera dosis de Zometa) como sigue: 0 oras
5 (antes de la dosis oral), 1.5 horas, 3 horas, 5 horas, 8 horas.

En la visita 3, se obtienen muestras de sangre en secuencia (7.5 mililitros) para la determinación de las concentraciones en plasma de imatinib y ácido zoledrónico,
10 como sigue: 0 horas (antes de Glivec oral y de Zometa intravenoso), 15 minutos, 45 minutos, 1.5 horas, 3 horas, 5 horas, 8 horas.

En la visita 6, se obtienen muestras de sangre en secuencia (7.5 mililitros) para la determinación de las concentraciones en plasma de imatinib y ácido zoledrónico,
15 como sigue: 0 horas (antes de Glivec oral y Zometa intravenoso), 15 minutos, 45 minutos, 1.5 horas, 3 horas, 5 horas, 8 horas.

Estas muestras se almacenan a -20°C , y se embarcan
20 a un laboratorio para medir los niveles de Glivec (imatinib) y Zometa (ácido zoledrónico).

Mediante este estudio, se demuestra que el perfil de toxicidad de la combinación de Glivec/Zometa es superior al de otras combinaciones. Además, la combinación de
25 Glivec/Zometa muestra un efecto terapéutico sinérgico, una

eficacia más alta, eficacia en el tratamiento paliativo de metástasis óseas dolorosas, y otros efectos benéficos mencionados en la descripción anterior.

5 Ejemplo 4:

SUMARIO DEL PROTOCOLO

Objetivos del Estudio: Probar la seguridad y eficacia de Glivec (mesilato de imatinib, SIT571) y Zometa (ácido zoledrónico) en el tratamiento paliativo de metástasis óseas dolorosas debido a cáncer de próstata independiente de andrógenos. Se prueba que la combinación de Glivec/Zometa muestra un efecto terapéutico sinérgico, una eficacia más alta, una mejor seguridad, y otros efectos benéficos, como se mencionan en la descripción anterior.

15 Criterios de Inclusión de Pacientes: Son elegibles los pacientes con cáncer de próstata histológicamente confirmado que hayan progresado en un manejo hormonal estándar (incluyendo retiro de antiandrógenos), y que tengan metástasis óseas sintomáticas. Los pacientes elegibles
20 continúan con la terapia hormonal primaria, tienen un PSA (antígeno específico de próstata) de ≥ 5 nanogramos/mililitro, un estado de desempeño ECOG ≤ 3 , y una función hematológica, hepática y renal adecuada.

Criterios de Exclusión de Pacientes: Los pacientes
25 con una seria enfermedad médica, una segunda malignidad

activa diferentes de los cánceres de piel sin melanoma, no serán elegibles. Los pacientes que hayan recibido radioterapia dentro de 30 días, bisfosfonatos dentro de 6 meses, radiofarmacéuticos dentro de 60 días, o terapia de investigación dentro de 30 días, serán excluidos del estudio.

Programa de Tratamiento: Zometa, 4 miligramos intravenosamente cada 28 días, y Glivec, 600 miligramos oralmente al día.

Objetivo Primario: Respuesta de dolor definida como una reducción de 2 puntos en la escala de intensidad de dolor presente de 6 puntos del Cuestionario de Dolor de McGill-Melzack (Tannock I. y colaboradores, Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response, *J. Clin. Oncol.* 1989;7(5):590-7; Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain.* 1975;1:277-299), mantenida en dos evaluaciones consecutivas con cuando menos cuatro semanas de separación sin un incremento en el consumo de analgésico.

20 Objetivos Secundarios: Reducción del 50 por ciento en el uso de medicamento analgésico sin un incremento en el dolor, mantenida en dos evaluaciones consecutivas con cuando menos cuatro semanas de separación.

Respuesta de PSA (antígeno específico de próstata) definida como una reducción del 50 por ciento en el antígeno

específico de próstata, mantenida en dos evaluaciones consecutivas con cuando menos cuatro semanas de separación.

Impacto de la terapia sobre los marcadores de cambio óseo, específicamente: fosfatasa alcalina específica de hueso en suero, osteocalcina en suero, y N-telopéptidos en orina antes del tratamiento, y después de 2, 4, 8, y 12 semanas de tratamiento.

Tiempo hasta el progreso medido por el antígeno específico de próstata y los puntos finales de dolor.

Impacto sobre la calidad de vida, medido mediante el cuestionario de núcleo QLQ-C30 de EORTC (Aarason NK. y colaboradores, The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-376; Osoba D. y colaboradores, Psychometric properties and responsiveness of the EORTC of Life Questionnaire (QLQ-C30) in patients with breast, ovarian, and lung cancer. *Quality of Life Research*. 1994;3(353-364)), y un módulo específico para cáncer de próstata diseñado de acuerdo con los lineamientos de EORTC. Toxicidad de la combinación de Glivec/Zometa.

Ejemplo 5:

OBJETIVOS: Determinar las dosis de Glivec dadas en combinación con letrozol, que estén asociadas con

concentraciones en estado continuo que sean similares a las concentraciones alcanzadas con Glivec en 600 miligramos/día y 800 miligramos/día, dado como un solo agente. Estas dosis serán la base para estudios clínicos adicionales.

5 Probar que la combinación de Glivec/letrozol muestra un efecto terapéutico sinérgico, una eficacia más alta, una mejor seguridad, y otros efectos benéficos, como se mencionan en la descripción anterior.

Determinar la seguridad con la co-administración de
10 letrozol y Glivec.

Describir las respuestas a la terapia de combinación, como sean evaluadas mediante la medición clínica o mediante estudios radiográficos en serie, y evaluar la sobrevivencia sin progreso para los pacientes en cada nivel
15 de dosis.

Medir el c-kit y el nivel de expresión del receptor de PDGF mediante inmunohistoquímica sobre los bloques de tumor disponibles, y correlacionar con la respuesta clínica. Determinar la farmacocinética para Glivec y letrozol, y
20 relacionarla con la función de CYP3A4, como sea evaluada por la prueba de respiración de eritromicina.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

El estudio es un estudio de fase I, de etiqueta abierta, para evaluar la seguridad y los perfiles
25 farmacocinéticos de letrozol y Glivec cuando se dan en

combinación. Se inscribieron 10 pacientes en cada nivel de dosis. La dosis de letrozol es fija en 2.5 miligramos/día oralmente. Los pacientes reciben letrozol solo durante dos semanas. El día 15, los pacientes empiezan con Glivec y continúan con letrozol. El primer nivel de dosis de Glivec es de 200 miligramos/día oralmente. Si se acumulan 10 pacientes en el primer nivel, sin definir una máxima dosis tolerable, el segundo nivel de dosis es de 400 miligramos/día. Si se acumulan 10 pacientes en 400 miligramos/día, sin definir una máxima dosis tolerable, el tercer nivel es de 600 miligramos/día. Si se acumulan 10 pacientes en 600 miligramos/día, sin definir una máxima dosis tolerable, el cuarto nivel de dosis es de 800 miligramos/día. Si se acumulan 10 pacientes en 800 miligramos/día, sin definir una máxima dosis tolerable, el quinto nivel de dosis es de 1,000 miligramos. Los pacientes continúan en el estudio, hasta que haya evidencia de progreso de la enfermedad, que hayan experimentado una toxicidad inaceptable, o que elijan retirarse del estudio.

20 ELEGIBILIDAD DE LOS PACIENTES:

Criterios de Inclusión: Los pacientes que tengan adenocarcinoma metastásico del pecho positivo para el receptor de estrógenos, histológicamente confirmado (teñido nuclear mayor al 10 por ciento) que haya progresado a pesar de la terapia con tamoxifeno. El progreso con tamoxifeno

incluye a los pacientes que inicialmente respondieron al tamoxifeno (incluyendo la enfermedad estable), los pacientes que fueron primordialmente refractarios al tamoxifeno, y los pacientes que no pudieron tolerar el tamoxifeno debido a sus efectos secundarios.

Los pacientes tienen los siguientes valores de laboratorio de la línea base:

- Cuenta absoluta de granulocitos $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- Cuenta de plaquetas $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Cuenta de glóbulos blancos $\geq 3,000/\text{mm}^3$
- Eliminación de creatinina en suero (CrCl) $\geq 40\text{ml/min.}$
- (CrCl = peso (kg) x (140-edad)* / 72 x nivel de Cr., *femeninos x 0.85).
- Bilirrubina total $\leq 2.0 \text{ mg/dl.}$
- AST $\leq$ ALT 2.5 x ULN ó 1.5 x ULN.

Los pacientes deben ser de cuando menos 50 años de edad, deben tener un estado de desempeño de ECOG de 0, 1, ó 2, deben ser post-menopáusicas (más de 1 año desde el último período menstrual, o FSH menor o igual a 35 Unidades Internacionales/mililitro), y no como una consecuencia de la quimioterapia. Los pacientes pueden dar un consentimiento informado, y no se requerirá que tengan la enfermedad mensurable o evaluable. Solamente se incluyen los pacientes

con la enfermedad metastásica de hueso, solamente como sea detectada mediante una exploración de hueso, como una enfermedad evaluable.

Criterios de Exclusión: Pacientes con extensión
5 linfangística de cáncer de pulmón o historia de meningitis carcinomatosa. Los pacientes con infección activa o evidencia de un problema médico significativo, que, en la opinión del investigador principal, haga al paciente un mal candidato de estudio, no son elegibles para participar en este estudio.

10 PLAN DE TRATAMIENTO:

Letrozol: Todos los pacientes empiezan con letrozol en 2.5 miligramos oralmente al día en el día 1, y continúan hasta el final del estudio. El cumplimiento con el medicamento de estudio se documenta en un diario, que los
15 pacientes guardan y el cual es revisado mensualmente. Se pide a los pacientes que lleven frascos de píldoras de los medicamentos de estudio a cada una de sus citas.

Glivec: Todos los pacientes empiezan con Glivec en 1 de 5 niveles de dosis en el día 15. El nivel de dosis
20 inicial es de 200 miligramos oralmente al día. El segundo nivel de dosis es de 400 miligramos oralmente al día. El tercer nivel de dosis es de 600 miligramos oralmente al día. El cuarto nivel de dosis es de 800 miligramos oralmente al día. El quinto nivel de dosis es de 1,000 miligramos
25 oralmente al día. Todos los pacientes continúan con Glivec

hasta el final del estudio. El cumplimiento con el medicamento de estudio se documenta en un diario, que los pacientes guardan y que es revisado mensualmente. Se pide a los pacientes que lleven frascos de píldoras de los medicamentos del estudio a cada una de sus citas.

Muestreo farmacocinético: Se extrae sangre de todos los pacientes para los estudios farmacocinéticos antes de la dosis diaria del fármaco, y 1 hora después de la dosis diaria en el día 1 y en el día 15. Se extrae una sola muestra antes de la dosis diaria en el día 22, 28, y 35. La sangre se recolecta en tubos con la parte superior verde de 5 mililitros. Se centrifugan a 2,500 rpm durante 3 minutos a temperatura ambiente (7°C). El suero se transfiere a tubos de polipropileno etiquetados, y se congela a -70°C. Las muestras se transportan sobre hielo al laboratorio, en donde permanecen congeladas a -70°C hasta que se llevan a cabo los ensayos para determinar la concentración en suero de Glivec y letrozol, utilizando los métodos previamente descritos (Buchdunger y colaboradores, Inhibition of the abl protein-tyrosine kinase *in vitro* and *in vivo*; Cancer Res. 1996, Jan 1;56(1):100-4).

La prueba de respiración de eritromicina se lleva a cabo una vez en la línea base.

Se obtienen bloques de tumor, cuando sea posible, de todos los pacientes. Éstos incluyen biopsia de aguja de

núcleo, biopsia de excisión, y muestras quirúrgicamente resectadas a partir del tumor primario o bien metastásico.

La dosis de la fase II se define por la dosis de Glivec, en combinación con letrozol, que alcance una
5 concentración en estado continuo de Glivec de 1.44 mcg/mililitro, con una desviación estándar aceptable de 0.40 mcg/mililitro [intervalo aceptable de 1.04 a 1.84 mcg/mililitro]. La concentración en estado continuo se determina como la media de los niveles en suero de artesa de
10 Glivec medidos 24 horas después de una dosis del fármaco en los días 22, 28, y 35.

Máxima Dosis Tolerada: La máxima dosis tolerada (MTD), se define como sigue: Las toxicidades limitantes de la dosis (DLTs), atribuidas al tratamiento con los fármacos en
15 estudio, se definen como las toxicidades relacionadas con el tratamiento con fármaco que requiera interrupción de los fármacos en estudio. Incluyen cuando menos una de las siguientes: 1) neutropenia grado 4, cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) menor a $500/\text{mm}^3$ que dure más de 5 días; 2)
20 grado 3 ó 4, cuenta absoluta de neutrófilos (ANC) menor a $1,000/\text{mm}^3$ con fiebre de más de 38°C ; 3) trombocitopenia grado 4, cuenta de plaquetas menor a $10,000/\text{mm}^3$; 4) toxicidad no hematológica $\geq$ CTC grado 3. La máxima dosis tolerada (MTD) se define como un nivel de dosis menor a la dosis que indujo la
25 toxicidad limitante de la dosis en 4 o más pacientes en un

nivel de dosis. Por consiguiente, la presentación de la máxima dosis tolerada en 4 o más pacientes en un nivel de dosis dado, da como resultado la terminación del estudio. La máxima dosis tolerada se define como el nivel de dosis debajo de aquélla con cuatro de diez pacientes que experimenten toxicidades limitantes de la dosis, o menos si en la opinión del investigador principal, una toxicidad inaceptable prohíbe la inscripción de 10 pacientes en un nivel de dosis.

PARÁMETROS DEL ESTUDIO:

10 Valores mínimos de laboratorio requeridos en los días 1 y 15:

 Creatinina en suero < 1.5 mg/dl.

 Cuenta de plaquetas < 100,000/mm³.

 Cuenta absoluta de granulocitos >_1,500/mm³.

15 Bilirrubina total <_2.0 mg/dl.

 AST/ALT <_2.5 x ULN ó 1.5 ULN.

Evaluaciones Clínicas y de Laboratorio:

20 Estado de Desempeño, Anotación de Toxicidad, CBC con diferencial, BUN/creatinina, AST, ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina, proteína total, albúmina, sodio, potasio, glucosa en sangre, calcio, fosfato, medición de tumor, EKG, prueba de respiración de eritromicina.

25 Bloques de Tumor: Se obtienen bloques de tumor de todos los pacientes, cuando sea posible. Éstos incluyen

biopsia de aguja de núcleo, biopsia de excisión, y muestras quirúrgicamente resectadas ya sea de tumor primario o bien metastásico. La inmunohistoquímica se realiza para evaluar c-kit y la sobreexpresión del receptor de PDGF con la técnica validada actualmente en uso en el Departamento de Patología del Hospital de la Universidad de Pennsylvania.

CRITERIOS DE EVALUACIÓN:

Experiencias Adversas: Los pacientes se monitorean para determinar las experiencias adversas, incluyendo pruebas de laboratorio, descubrimiento físico, y reporte del paciente. Estas experiencias se califican de acuerdo con la escala de Criterios Comunes de Toxicidad. Las Reacciones Adversas Serias al Fármaco se definen como: 1) toxicidades desconocidas previas; 2) toxicidades amenazantes de la vida o fatales independientemente de si se desconocían o no previamente. Someteremos reportes si hay sospechas de efecto del fármaco. En adición a estas reacciones adversas serias por el fármaco, también se notificará al IRB sobre los eventos adversos que 1) requieran o prolonguen la hospitalización, 2) sean permanentemente discapacitantes, ó 3) cualquier sobredosis independientemente de la relación con los fármacos del estudio.

Evaluación de la Respuesta: Criterios de RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos) para la respuesta (ver la Organización Mundial de la Salud):

Todas las lesiones mensurables hasta un máximo de diez lesiones representativas de todos los órganos involucrados se identifican como lesiones objetivas, y se registran y se miden en la línea base. Las lesiones objetivas se seleccionan con base en su tamaño (lesiones con el diámetro más largo) y su propiedad para mediciones repetitivas precisas (ya sea mediante técnicas de toma de imágenes o clínicamente). Se calcula una suma del diámetro más largo (LD) para todas las lesiones objetivas, y se reporta como la suma de la línea base del diámetro más largo. La suma de la línea base del diámetro más largo se utiliza como referencia para caracterizar adicionalmente la respuesta del tumor objetivo de la dimensión mensurable de la enfermedad. Todas las demás lesiones (o sitios de enfermedad) deben identificarse como lesiones no objetivas, y también se deben registrar en la línea base. No se requieren mediciones, y estas lesiones deben ser seguidas como "presentes" o "ausentes". Las lesiones objetivas se evalúan como sigue:

Respuesta completa (CR): Desaparición de todas las lesiones objetivas.

Respuesta Parcial (PR): Cuando menos una reducción del 30 por ciento en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivas, tomando como referencia la suma de la línea base del diámetro más largo.

Progreso (PD): Cuando menos un incremento del 20

por ciento en la suma del diámetro más largo de las lesiones objetivas, tomando como referencias la suma más pequeña del diámetro más largo registrada desde el inicio del tratamiento, o la aparición de una o más nuevas lesiones.

5 Enfermedad Estable (SD). No hay un encogimiento suficiente para calificar para PR, ni un incremento suficiente para calificar para PD, tomando como referencias la suma más pequeña del diámetro más largo desde que se inició el tratamiento.

10 Los pacientes que exhiban una respuesta parcial o estabilidad de la enfermedad después de dos ciclos de terapia, tienen la opción de continuar la terapia con una evaluación de respuesta continua después de ciclos alternados. Los pacientes que respondan continuarán la
15 terapia hasta el progreso de la enfermedad, hasta que la toxicidad prohíba una dosificación adicional, o hasta que el paciente se retire voluntariamente.

 Los pacientes con la enfermedad mensurable o evaluable se evalúan en la línea base, cada tres meses
20 durante el tratamiento, y a la terminación del estudio, para obtener cualesquiera datos de respuesta preliminares. El tumor indicador puede ser una lesión primaria o metastásica encontrada en las imágenes de diagnóstico. El método de medición utilizado en la línea base se utiliza para seguir a
25 los pacientes para determinar la respuesta a través de todo

el estudio. Para los pacientes con solamente enfermedad ósea, la exploración ósea será la prueba de diagnóstico utilizada para evaluar la respuesta. Todos los pacientes se evalúan con exploraciones CT, independientemente de la localización del tumor indicador.

Todos los pacientes que respondan (CR/PR) tienen su respuesta confirmada de 4 a 6 semanas después de la primera documentación de la respuesta.

Correlación con inmunohistoquímica: Para el propósito de correlacionar la respuesta clínica con la evaluación inmunohistoquímica de c-kit y la sobreexpresión del receptor de PDGF, los pacientes se clasificarán por no tener respuesta clínica, o por tener respuesta clínica. La enfermedad progresiva se clasifica como no respondente. La respuesta clínica incluye CR, PR, o enfermedad estable durante cuando menos seis meses; la sobreexpresión de c-kit y del receptor de PDGF se califica mediante inmunohistoquímica como 0, 1+, 2+, ó 3+.

Análisis de Seguridad: Todos los pacientes se evalúan para la seguridad y toxicidad. Se acumulan un máximo de 10 pacientes en cada nivel de dosis. Si cuatro pacientes en cualquier nivel de dosis experimentan toxicidades limitantes de la dosis, entonces la máxima dosis tolerada se define como el siguiente nivel de dosis más bajo. El análisis de seguridad incluye los resúmenes de grados CTC, los ajustes

de dosis, índices de eventos adversos, cambios de laboratorio, toxicidad acumulativa, toxicidad limitante de la dosis, tiempo hasta y duración de neutropenia y trombocitopenia en cada nivel de dosis.

5 Análisis de Eficacia: Se documentará al actividad antitumoral clínica observada. Se calcula la sobrevivencia sin progreso, para cada paciente, en el tiempo desde la línea base hasta la primera evidencia de progreso de la enfermedad, evaluada por medición del tumor. La medición del tumor se
10 puede hacer mediante examen físico, en el caso de lesiones cutáneas o subcutáneas. De otra manera, la medición del tumor se hace mediante un estudio radiográfico apropiado (por ejemplo, exploración CT, MRI, o exploración ósea). Este estudio no tiene facultad para detectar las diferencias
15 estadísticamente significativas en la sobrevivencia sin progreso entre los grupos de tratamiento, o comparándose con los controles históricos. Estos datos se utilizan para propósitos descriptivos y para generar hipótesis adicionales. Kaplan-Meier estima que la sobrevivencia sin progreso se
20 calcula con intervalos de confianza del 95 por ciento.

Se califican los bloques de tumor disponibles para determinar la sobreexpresión de c-kit y del receptor de PDGF mediante inmunohistoquímica. El sistema de calificación para cada ensayo es de 0, 1+, 2+, ó 3+. La respuesta clínica de
25 los pacientes se calificará como ninguna respuesta

(enfermedad progresiva) y respuesta positiva (enfermedad estable durante cuando menos seis meses, respuesta menor, respuesta parcial, y respuesta completa). Se producirán tabulaciones cruzadas de la respuesta clínica (sí/no) contra las medidas ordinales de la inmunohistoquímica, primordialmente para la generación de hipótesis; sin embargo, sobre una base preliminar, se utilizan pruebas de tendencia para evaluar las asociaciones de interés. Estas pruebas se llevan a cabo por separado para cada dosis, y globalmente a través de todas las dosis.

Mediante este estudio, se demuestra que el perfil de toxicidad de la combinación de Glivec/letrozol es superior a aquél de otras combinaciones que no contienen Glivec. Además, la combinación de Glivec/letrozol muestra un efecto terapéutico sinérgico, una eficacia más alta, y otros efectos benéficos, como se mencionan en la descripción anterior.

REIVINDICACIONES

1. Una combinación caracterizada porque comprende

5 (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, y

(b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo que consiste en **agentes activos en microtúbulos** en donde los ingredientes activos están presentes en la forma
10 de sus sales farmacéuticamente aceptables, o cualquier hidrato de los mismos.

2. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el compuesto (a) es
15 la forma de su sal de monometansulfonato.

3. La combinación de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque es una preparación combinada o una composición farmacéutica.

20

4. La combinación de acuerdo con cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 3 caracterizada porque el agente quimioterapéutico (b) es seleccionado del grupo que consiste de **vinblastina y taxol**.

5

5. La combinación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizada porque la misma es una combinación fija.

RESUMEN

Un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, en especial un ser humano, que tiene una enfermedad proliferativa o rechazo de trasplante agudo o crónico, el cual comprende administrar al animal una combinación que comprende: (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil)-2-pirimidin-amina, y (b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de agentes antineoplásticos, en especial como se definen en la presente, y agentes efectivos en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico; una combinación que comprende (a) y (b) como se definen anteriormente, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en particular para la demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial una enfermedad de tumor sólido.

* * * * *

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 November 2002 (21.11.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/092091 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/506,
A61P 35/00, 37/06 // (A61K 31/506, 31:675) (A61K
31/506, 31:4196) (A61K 31/506, 31:704) (A61K 31/506,
31:337)

07869 (US). WARTMANN, Markus [CH/CH]; Korn-
feldstrasse 14, CH-4125 Riehen (CH). WECKBECKER,
Gisbert [DE/CH]; Löliring 31, CH-4105 Biel-Benken
(CH).

(21) International Application Number: PCT/EP02/05362

(74) Agent: GROS, Florent; Novartis AG, Corporate Intellec-
tual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002
Basel (CH).

(22) International Filing Date: 15 May 2002 (15.05.2002)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/291,427 ✓

16 May 2001 (16.05.2001) US ✓

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH,
PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TN, TR, TT, UA,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except AT, US): NO-
VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel
(CH). ✓

(84) Designated States (regional): Eurasian patent (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS-ERFINDUNGEN
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BRUNS, Christian
[DE/DE]; Ziegelhofstrasse 120, 79110 Freiburg (DE).
BUCHDUNGER, Elisabeth [DE/DE]; Saegeweg 13,
79395 Neuenburg (DE). O'REILLY, Terence [CA/CH];
Drahtzugstrasse 51, CH-4057 Basel (CH). SILBERMAN,
Sandra, Leta [US/US]; 10 Heather Lane, Randolph, NJ

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

(54) Title: COMBINATION COMPRISING N-[5-[4-(4-METHYL-PIPERAZINO-METHYL)-BENZOYL-AMIDO]-2-METHYLPHENYL]-4-(3-PYRIDYL)-2-PYRIMIDINE-AMINE AND A CHEMOTHERAPEUTIC AGENT

(57) Abstract: A method of treating a warm-blooded animal, especially a human, having a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection comprising administering to the animal a combination which comprises (a) N-[5-[4-(4-methyl-piper-
azino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected
from antineoplastic agents, especially as defined herein, and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection;
a combination comprising (a) and (b) as defined above and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier for
simultaneous, separate or sequential use, in particular for the delay of progression or treatment of a proliferative disease, especially
a solid tumor disease:

WO 02/092091 A1

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION Applicant's or agent's file reference 4 -31994A	
International application No. PCT/EP 02/05362	International filing date (day/month/year) 15 May 2002 (15.05.02) (Earliest) Priority date (day/month/year) 16 May 2001 (16.05.01)
Title of invention Combination comprising N-(5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2pyrimidine-amine and a chemotherapeutic agent	
Box No. II APPLICANT(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH Telephone No. +4161 324 11 11 Facsimile No. +4161 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BRUNS, Christian Ziegelhofstrasse 120 79110 Freiburg DE	
State (that is, country) of nationality: DE	State (that is, country) of residence: DE
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.*Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*BUCHDUNGER, Elisabeth
Saegeweg 13
79395 Neuenburg
DEState *(that is, country)* of nationality:
DEState *(that is, country)* of residence:
DEName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*O'REILLY, Terence
Drahtzugstrasse 51
4057 Basel
CHState *(that is, country)* of nationality:
CAState *(that is, country)* of residence:
CHName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*SILBERMAN, Sandra Leta
10 Heather Lane
Randolph, NJ 07869
USState *(that is, country)* of nationality:
USState *(that is, country)* of residence:
USName and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*WARTMANN, Markus
Kornfeldstrasse 14
4125 Riehen
CHState *(that is, country)* of nationality:
CHState *(that is, country)* of residence:
CH☒ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

WECKBECKER, Gisbert
Löliring 31
4105 Biel-Benken
CH

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
CH

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*GROS, Florent
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.

+4161 324 11 11

Facsimile No.

+4161 322 75 32

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION****Statement concerning amendments:***

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). *(This check-box may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)*

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**The applicant hereby elects all eligible States *(that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)*

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only

received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative



14.11.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|---|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/EP 02/05362 Applicant's or agent's file reference 4 -31994A Applicant Novartis AG et al.	For International Preliminary Examining Authority use only Date stamp of the IPEA
--	--

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	EUR 1530.--	☐ P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)	EUR 159.--	☐ H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box.....	EUR 1689.--	
	TOTAL	

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below) ☐ cheque ☐ postal money order ☐ bank draft	☐ cash ☐ revenue stamps ☐ coupons ☐ other (specify): _____
--	---

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT
(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

☒ Authorization to charge the total fees indicated above. ☒ <i>(This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit)</i> Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.	IPEA/ EP _____ Deposit Account No.: <u>2811 0031</u> Date: <u>14.11.2002</u> Name: <u>Novartis AG</u> Signature: <u>H. B... E. Rutschmann</u>
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

Corporate Intellectual Property

12. Dec. 2002

1C

10.02.2003

4 -31994A

Jean-Marc Ligibel

VT

PCT

EP02/05362

ITY

APPL. M/D F/L PS Copy:

PCT

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
PATENT & TRADEMARK DEPARTMENT
4002 Basel
SUISSE

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing
(day/month/year)

10/12/2002

Applicant's or agent's file reference

4 -31994A

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 02/ 05362

International filing date (day/month/year)

15/05/2002

Priority date (day/month/year)

16/05/2001

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/506

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

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

I ☒ Basis of the opinion

II ☐ Priority

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

IV ☐ Lack of unity of invention

V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

VI ☐ Certain documents cited

VII ☐ Certain defects in the international application

VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 16/09/2003

Name and mailing address of the IPEA/

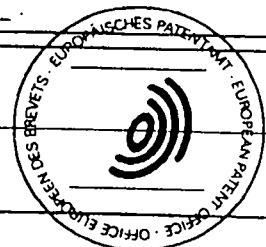


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+ 49-89) 2399 2828



Form PCT/IPEA/408 (cover sheet) (march 2002)

I. Basis of the opinion

The basis of this written opinion is the application as originally filed.

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

The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination in respect of the claims which have not been searched (Article 17(2)(a) or (3) and Rule 66.1(e) PCT; see also international search report).

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

1. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:
 2. In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in at least some of the claims, which have been the subject of an international search report, does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step (see international search report, in particular the documents cited X and/or Y and corresponding claim references).
 3. If amendments are filed, the applicant should comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis of the amendments in the documents of the application as originally filed (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments may not be taken into consideration for the establishment of the international preliminary examination report. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unnecessary plurality of independent claims, no examination of any of the claims will be carried out.
- NB: Should the applicant decide to request detailed substantive examination, then an international preliminary examination report will normally be established directly. Exceptionally the examiner may draw up a second written opinion, should this be explicitly requested.

04.06.2003
Fr 4 -31994A
IN Jean-Marc Ligibel

VT *ONC*
PCT
EP02/05362

Corporate Intellectual Property			
- 6. März 2003			
APPL	MD	FI	PS
Copy			

To:

GROS, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
4002 Basel
SUISSE

Jur

WRITTEN OPINION

(PCT Rule 66)

Date of mailing (day/month/year)		04.03.2003
Applicant's or agent's file reference 4 -31994A		REPLY DUE within 3 month(s) from the above date of mailing
International application No. PCT/EP02/05362	International filing date (day/month/year) 15/05/2002	Priority date (day/month/year) 16/05/2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/506		
Applicant NOVARTIS AG et al.		

- This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.
- This opinion contains indications relating to the following items:
 - ☒ Basis of the opinion
 - ☐ Priority
 - ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
 - ☐ Lack of unity of invention
 - ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
 - ☐ Certain document cited
 - ☐ Certain defects in the international application
 - ☐ Certain observations on the international application
- The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also: For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4.
For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4 bis.
For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.
- The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 16/09/2003.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized officer / Examiner
 European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Friederich, M
	Formalities officer (incl. extension of time limits)
	Senkel, H
	Telephone No. +49 89 2399 8071



I. Basis of the opinion

1. With regard to the **elements** of the international application (Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this opinion as "originally filed"):

Description, pages:

1-31 as originally filed

Claims, No.:

1-16 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 1-3, 9-14 and 16 (with respect to industrial applicability),

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-3, 9-14 and 16 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .

2. A written opinion cannot be drawn due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1,2,4-6,8-12,15 (no) 3,7,13,14,16 (yes)
Inventive step (IS)	Claims	3,7,16 (no) 13,14 (yes)
Industrial applicability (IA)	Claims	4-8,15 (yes)

WRITTEN OPINION

International application No. PCT/EP02/05362

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item III

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

Claims 1-3, 9-14 and 16 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 02 00024 A (VIGNERI PAOLO ;WANG JEAN Y J (US); UNIV CALIFORNIA (US)) 3 January 2002 (2002-01-03)
- D2: WO 02 28409 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST ;DALEY GEORGE Q (US); HOOVER RUSSELL R () 11 April 2002 (2002-04-11)
- D3: WO 02 067941 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); TRAXLER PETER (CH)) 6 September 2002 (2002-09-06)
- D4: WO 99 03854 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUERGER HANS MICHA) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application
- D5: KANO Y ET AL: 'IN VITRO CYTOTOXIC EFFECTS OF A TYROSINE KINASE INHIBITOR STI571 IN COMBINATION WITH COMMONLY USED ANTILEUKEMIC AGENTS' BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPAGNY, ORLANDO, FL, US, vol. 97, no. 7, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 1999-2007, XP001035243 ISSN: 0006-4971

If not indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International search report.

It is not clear how **claim 16** can refer to claim 13 since claim 13 is a use claim. **Claims 13 and 14** should probably refer to the combinations according to claims 4 to 7 (and not 3 to 6).

Art. 33(2) The present application does not meet the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of **claims 1, 2, 4-6, 8-12 and 15** does not appear to be new in the sense of Article 33(2) PCT.

D1 discloses the combination of imatinib or its monomesylate salt and leptomycin B for the treatment of CML. ✓

The subject-matter of **claims 1, 2, 4, 5 and 8-10** is therefore not considered to be new (Article 33(2) PCT).

D2 discloses the combination of imatinib or its monomesylate salt and farnesyl transferase inhibitors for the treatment of CML. ✓

The subject-matter of **claims 1, 2, 4, 5 and 8-10** is therefore not considered to be new (Article 33(2) PCT).

D3 discloses the combination, a pharmaceutical composition or a kit of imatinib or its monomesylate salt, an EGF-inhibitor and an epothilone derivative for the delay of progression or treatment of a proliferative disease.

The subject-matter of **claims 1, 2, 4-6, 8-10 and 15** is therefore not considered to be new (Article 33(2) PCT).

D4 discloses the combination of imatinib or its monomesylate salt with other antitumour agents for the treatment of a proliferative disease or

transplant rejection.

The subject-matter of **claims 1, 2, 4, 5 and 8-12** is therefore not considered to be new (Article 33(2) PCT).

The subject-matter of **claims 3, 7, 13, 14 and 16** is considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT since the restriction to the list of chemotherapeutic agents delimits these claims from prior art at hand.

Art. 33(3) The present application would not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of **claims 3, 7 and 16** does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D4 discloses a the combination of imatinib with chemotherapeutic agents from which the subject-matter of claims 3, 7 and 16 differs in that said chemotherapeutic agent is selected from a list.

The problem to be solved by the present invention may therefore be regarded as to provide a effective combination of imatinib with synergistic antineoplastic agents.

The solution proposed in **claims 3, 7 and 16** of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) since D5 discloses the synergistic activity of imatinib and doxorubicin.

The subject-matter of **claims 13 and 14** is considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT since the prior art does not propose the use of a combination of imatinib and zoledronic acid for the palliative treatment of painful bony metastases.

Art. 33(4) The subject-matter of **claims 4-8 and 15** is considered to be industrially applicable in the sense of Art. 33(4) PCT.

For the assessment of the present **claims 1-3, 9-14 and 16** on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.



Dr. Mark Andrew May
Patent Attorney

Novartis AG
Corporate Intellectual Property
CH-4002 Basel
Switzerland
Tel: +41 61 324 53 71
Fax: +41 61 322 75 32
mark_andrew.may@group.novartis.com

Europäisches Patentamt
D-80298 München

TELEFAX

From: +41 61 322 75 32
To: 004989 2399 4465

Total pages: 8

June 4, 2003

Your Ref:

Our Ref:
NI CIP

International Patent Application No. PCT/EP02/05362 – Our Case 4-31994/A

Ladies and Gentlemen

This is in response to the Written Opinion according to PCT Rule 66 dated March 4, 2003.

Enclosed is a new set of amended claims 1 to 16 in duplicate with one marked up copy showing the amendments. This set of new claims shall replace the claims currently on file and thus form the basis of further proceedings.

The amendments to claims 1, 4 and 15 are identical and define the term "antineoplastic agents" more clearly to overcome the novelty objections of the Written Opinion.

These amendments are based on the application as originally filed, in particular on the sections from page 3, fourth paragraph to page 8, first paragraph. More specifically cyclophosphamides, EGF-inhibitors, epothilone derivatives, etoposide, doxorubicine, methotrexate and vincristine are excluded from the scope of claims 1, 4 and 15 by amendment. The same applies for leptomycin B and farnesyl transferase inhibitors.

Due to the amendments all of the claims 1 to 16 are new.

The objection based on document D3 is overcome since epothilone derivatives and EGF-inhibitors are not claimed any longer.

Further, document D4 only generally discloses a combination of imatinib or its monomesylate salt with other antitumor agents without specifically mentioning other antitumor agents in detail. The present invention is to be considered as a novel and inventive selection of the very broad disclosure of antitumor agents in D4 because this document does not indicate the nature of the antitumor agents mentioned.

In addition claim 1 was amended to clarify that the compounds mentioned under (a) and (b), respectively, may be present in the form of pharmaceutically acceptable salts.

Claim 2 was amended to reflect the preferred use of the monomesylate salt of imatinib as for the combination according to claim 5.

TE

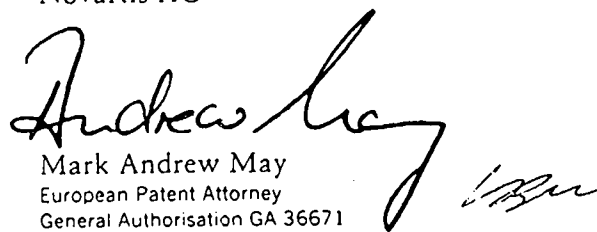
Claim 3 was amended to depend on claim 1 or claim 2, claim 13 and 14 were made dependent on claims 4 to 7 and claim 16 now refers to claim 15 which is of the appropriate category.

The invention as presently claimed is also inventive in view of document D5 since doxorubicin is no longer claimed.

Applicant respectfully requests the Examiner to consider the submissions hereinbefore and issue a positive IPER with respect to novelty and inventive step for the invention as presently claimed.

Also, applicant submits that the new claims filed herewith are what is presently suggested and deemed to be a proper scope for the disclosed invention. The filing of the appended new claims does not constitute a waiver with respect to the subject-matter currently not covered anymore, instead applicant explicitly retains the right to enter the national phase in one, more or all countries on the basis of the claims as originally filed.

Yours very truly
Novartis AG


Mark Andrew May
European Patent Attorney
General Authorisation GA 36671

Enclosures: New claims 1 to 16 (clear and marked up copy)

New claims:

1. Method of treating a warm-blooded animal having a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection comprising administering to the animal a combination which comprises (a) N-(5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected from anti-neoplastic agents selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topomerase I inhibitors, topomerase II inhibitors selected from the group consisting of epirubicin, idarubicin, nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone and teniposide, microtubule active agents selected from the group consisting of paclitaxel, vinblastine, vinorelbine and discodermolide, alkylating agents selected from the group consisting of ifosfamide and melphalan, antineoplastic antimetabolites selected from the group consisting of 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine and edatrexate, platin compounds and compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds selected from the group consisting of compounds decreasing the activity of the vascular endothelial growth factor (VEGF), of the platelet derived growth factor (PDGF) and protein kinase and of protein kinase C and anti-angiogenic compounds having another mechanism for their activity, gonadrolin agonists, anti-androgens and trastuzumab and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection, in a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection and in which the compounds mentioned under (a) and (b) can also be present in the form of their pharmaceutically acceptable salts or any hydrate thereof.

2. Method according to claim wherein the compound (a) is used in the form of its monomethanesulfonate salt.

3. Method according to claim 1 or claim 2 wherein the chemotherapeutic agent is selected from paclitaxel, docetaxel, letrozole or zoledronic acid.

A combination which comprises (a) N-(5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected from antineoplastic agents selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topomerase I inhibitors, topomerase II inhibitors selected from the group consisting of epirubicin, idarubicin, nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone and teniposide, microtubule active agents selected from the group consisting of paclitaxel, vinblastine, vinorelbine and discodermolide, alkylating

Deleted: 1 wherein the chemotherapeutic agent is an antineoplastic agent selected from aromatase inhibitors, antiestrogens, topoisomerase I inhibitors, topoisomerase II inhibitors, microtubule active agents, alkylating agents, antineoplastic antimetabolites, platin compounds, compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds, gonadorelin agonists, anti-androgens, bisphosphonates and trastuzumab.¶

Deleted: doxorubicin.

agents selected from the group consisting of ifosfamide and melphalan, antineoplastic antimetabolites selected from the group consisting of 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine and edatrexate, platin compounds and compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds selected from the group consisting of compounds decreasing the activity of the vascular endothelial growth factor (VEGF), of the platelet derived growth factor (PDGF) and protein kinase and of protein kinase C and anti-angiogenic compounds having another mechanism for their activity, gonadrolin agonists, anti-androgens and trastuzumab and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt or any hydrate thereof, and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.

5. Combination according to claim 4 wherein the compound (a) is used in the form of its monomethanesulfonate salt.
6. Combination according to claim 4 or 5 which is a combined preparation or a pharmaceutical composition.
7. Combination according to any one of claims 4 to 6 wherein the chemotherapeutic agent is selected from paclitaxel, docetaxel, letrozole or zoledronic acid.
8. A pharmaceutical composition comprising a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection of a combination according to any one of claims 4 to 7 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
9. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the delay of progression or treatment of a proliferative disease.
10. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the preparation of a medicament for the delay of progression or treatment of a proliferative disease.
11. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the delay of progression or treatment of acute or chronic transplant rejection.

Deleted: doxorubicin.

12. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the preparation of a medicament for the delay of progression or treatment of acute or chronic transplant rejection.
13. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 wherein the chemotherapeutic agent is zoledronic acid, for the palliative treatment of painful bony metastases.
14. Use of a combination according to any one of claims 3 to 6 wherein the chemotherapeutic agent is zoledronic acid, for the preparation of a medicament for the palliative treatment of painful bony metastases.
15. A commercial package comprising (a) N-{5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoyl-amido]-2-methylphenyl}-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected from antineoplastic agents selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topomerase I inhibitors, topomerase II inhibitors selected from the group consisting of epirubicin, idarubicin, nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone and teniposide, microtubule active agents selected from the group consisting of paclitaxel, vinblastine, vinorelbine and discodermolide, alkylating agents selected from the group consisting of ifosfamide and melphalan, antineoplastic antimetabolites selected from the group consisting of 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine and edatrexate, platin compounds and compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds selected from the group consisting of compounds decreasing the activity of the vascular endothelial growth factor (VEGF), of the platelet derived growth factor (PDGF) and protein kinase and of protein kinase C and anti-angiogenic compounds having another mechanism for their activity, gonadrolin agonists, anti-androgens and tratuzumab and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt or any hydrate thereof, together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the delay of progression or treatment of a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection.
16. A commercial package according to claim 15 wherein the chemotherapeutic agent is selected from paclitaxel, docetaxel, letrozole or zoledronic acid.

Deleted: 3

Deleted: 6

Deleted: 3

Deleted: doxorubicin,

PATENT COOPERATION TREATY

JmL

From the RECEIVING OFFICE

PCT

To:

Gros, Florent
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION NUMBER AND OF THE
INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.5(c))

Date of mailing
(day/month/year)

17. 07. 2002

Applicant's or agent's file reference

4 -31994A

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/EP 02/ 05362 ✓

International filing date (day/month/year)

15/05/2002 ✓

Priority date (day/month/year)

16/05/2001 ✓

Applicant

NOVARTIS AG ✓

Title of the invention

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.
2. The applicant is further notified that the record copy of the international application was transmitted to the International Bureau on the above date of mailing.

3.

☐

Other: _____

P + TM Dept.

22. Juli 2002

AKPL	W/D	F/L	PS/TS
------	-----	-----	-------

- The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

Name and mailing address of the Receiving Office



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

Authorized officer

[Signature]

M. Peis
Tel. (070) 340 34 20
The Hague

Form PCT/RO/105 (Juli 1992)

94

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 2 / 0 5 3 6 2 International Application No.
1 5 MAY 2002 (15. 05. 2002) International Filing Date
EUROPEAN PATENT OFFICE PCT INTERNATIONAL APPLICATION Name of receiving Office and "PCT International Application"
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 4 -31994A

Box No. I TITLE OF INVENTION Combination comprising N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2pyrimidine-amine and a chemotherapeutic agent	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT	This person is: ☒ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GROS, Florent Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department 4002 Basel CH	Telephone No. +41 61 324 11 11 Facsimile No. +41 61 322 75 32 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)			
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BRUNS, Christian Ziegelhofstrasse 120 79110 Freiburg DE		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> BUCHDUNGER, Elisabeth Saegeweg 13 79395 Neuenburg DE		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: DE		State (that is, country) of residence: DE	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> O'REILLY, Terence Drahtzugstrasse 51 4057 Basel CH		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: CA		State (that is, country) of residence: CH	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> SILBERMAN, Sandra Leta 10 Heather Lane Randolph, NJ 07869 US		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>	
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US	
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box			
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.			

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WARTMANN, Markus
Kornfeldstrasse 14
4125 Riehen
CH

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

CH

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WECKBECKER, Gisbert
Lörling 31
4105 Biel-Benken
CH

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

DE

State (that is, country) of residence:

CH

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZM Zambia, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☐ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PH Philippines |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PL Poland |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PT Portugal |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ RO Romania |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☐ SD Sudan |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SE Sweden |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SG Singapore |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SI Slovenia |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SK Slovakia |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☐ SL Sierra Leone |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CN China | ☐ LR Liberia | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CO Colombia | ☐ LS Lesotho | ☒ TR Turkey |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☐ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☐ UG Uganda |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ US United States of America |
| ☒ DM Dominica | ☐ MG Madagascar | ☐ UZ Uzbekistan |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ YU Yugoslavia |
| ☒ EE Estonia | ☐ MW Malawi | ☒ ZA South Africa |
| ☒ ES Spain | ☒ MX Mexico | ☐ ZM Zambia |
| ☒ FI Finland | ☐ MZ Mozambique | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GB United Kingdom | ☒ NO Norway | |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes below reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- | | | |
|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ | ☐ |

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria) and US (USA)

(i) *if more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

(ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*

(iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*

(iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;*

(v) *if, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;*

(vi) *if, in Box No. VI, there are more than five earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*

2. *If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.*

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) ✓ 16 May 2001 (16.05.01)	60/291,427 ✓	US ✓		
item (2)				
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☐ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ item (4) ☐ item (5) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARJPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA /

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of
declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:	1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) : 7	2. ☐ original separate power of attorney	
description (excluding sequence listing part) : 31	3. ☐ original general power of attorney	
claims : 3	4. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV.3667.1 + 37586	2
abstract : 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	
drawings : 0	6. ☒ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	1
Sub-total number of sheets : 42	7. ☐ translation of international application into (language):	
sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (b) below) : 0	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
Total number of sheets : 42	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other))	
(b) sequence listing part of description filed in computer readable form	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	
(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	
(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is contained (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	10. ☐ other (specify):	
Figure of the drawings which should accompany the abstract: ---	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

In the name of the applicants

The representative



14.05.2002

GROS, Florent AV 36671 + 37586

For receiving Office use only

1. Date of actual receipt of the purported international application:	15 MAY 2002	(15.05.02)	Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):			
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid		

For International Bureau use only

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PATENT COOPERATION TREATY

11.12.2002
1-31994A
Jean-Marc Ligibel

VT
PCT
EP02/05362

ITY *Just*

31.12.2002

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

To:
NOVARTIS AG
Corporate Intellectual Property
Attn. Gros, Florent
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SWITZERLAND

Date of mailing
(day/month/year) 31/10/2002

Applicant's or agent's file reference
4 -31994A

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/EP 02/ 05362

International filing date
(day/month/year) 15/05/2002

Applicant
NOVARTIS AG

1. ☒ The applicant is hereby notified that the International Search Report has been established and is transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International Search Report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect is transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Further action(s):** The applicant is reminded of the following:

Shortly after 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

Within 19 months from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later).

Within 20 months from the priority date, the applicant must perform the prescribed acts for entry into the national phase before all designated Offices which have not been elected in the demand or in a later election within 19 months from the priority date or could not be elected because they are not bound by Chapter II.

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Nicolas Michaleczek

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4 -31994A	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 02/05362	International filing date (day/month/year) 15/05/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/05/2001
Applicant NOVARTIS AG		

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

This International Search Report consists of a total of 6 sheets.

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

1. Basis of the report

- a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

- b. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05362

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/506 A61P35/00 A61P37/06 //(A61K31/506,31:675),
(A61K31/506,31:4196),(A61K31/506,31:704),(A61K31/506,31:337)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, SCISEARCH, EMBASE, PASCAL, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 00024 A (VIGNERI PAOLO ;WANG JEAN Y J (US); UNIV CALIFORNIA (US)) 3 January 2002 (2002-01-03) page 2, line 18-22; examples 7-9,11 ---	1,2,4,5, 8-10
P,X	WO 02 28409 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST ;DALEY GEORGE Q (US); HOOVER RUSSELL R () 11 April 2002 (2002-04-11) claims 10,20,27,33 ---	1,2,4,5, 8-10
E	WO 02 067941 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); TRAXLER PETER (CH)) 6 September 2002 (2002-09-06) claims 5,6,12,17 --- -/--	1,2,4-6, 8-10,15

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 2002

Date of mailing of the international search report

31/10/2002

Name and mailing address of the ISA

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

Authorized officer

Friederich, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05362

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 03854 A (NOVARTIS ERFINDE VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUEGER HANS MICHA) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application	1,2,4,5, 8-12
Y	page 11, paragraph 2 page 12, paragraph 1	3,6,7, 15,16
X	--- FANG GUOFU ET AL: "CGP57148B (STI-571) induces differentiation and apoptosis and sensitizes Bcr-Abl-positive human leukemia cells to apoptosis due to antileukemic drugs." BLOOD, vol. 96, no. 6, 15 September 2000 (2000-09-15), pages 2246-2253, XP002217133 ISSN: 0006-4971 * abstract, discussion *	1,2,4,5, 8-10
Y	--- TYLER THIESING J ET AL: "EFFICACY OF STI571, AN ABL TYROSINE KINASE INHIBITOR, IN CONJUNCTION WITH OTHER ANTILEUKEMIC AGENTS AGAINST BCR-ABL-POSITIVE CELLS" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPAGNY, ORLANDO, FL, US, vol. 96, no. 9, 1 November 2000 (2000-11-01), pages 3195-3199, XP001035245 ISSN: 0006-4971 * abstract, discussion * table 1	1,2,4-6, 8-10,15
Y	--- KANO Y ET AL: "IN VITRO CYTOTOXIC EFFECTS OF A TYROSINE KINASE INHIBITOR STI571 IN COMBINATION WITH COMMONLY USED ANTILEUKEMIC AGENTS" BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPAGNY, ORLANDO, FL, US, vol. 97, no. 7, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 1999-2007, XP001035243 ISSN: 0006-4971 * abstract, discussion * page 2000, column 1, paragraph 1; table 2 --- -/--	1-10,15, 16

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
------------	--	-----------------------

Y	TOPALY J ET AL: "SYNERGISTIC ACTIVITY OF THE NEW ABL-SPECIFIC TYROSINE KINASE INHIBITOR ST1571 AND CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS ON BCR-ABL-POSITIVE CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA CELLS" LEUKEMIA, MACMILLAN PRESS LTD, US, vol. 15, May 2001 (2001-05), pages 342-347, XP001039741 ISSN: 0887-6924 * abstract, discussion * figure 3 -----	1,2,4-6, 8-10,15
---	--	---------------------

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claims 1-3,9,11,13 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box I.1

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 02/05362

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

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

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05362

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0200024	A	03-01-2002	AU 9451101 A	08-01-2002
			WO 0200024 A1	03-01-2002
WO 0228409	A	11-04-2002	AU 1142702 A	15-04-2002
			AU 1186202 A	15-04-2002
			WO 0228409 A2	11-04-2002
			WO 0228381 A2	11-04-2002
			US 2002077301 A1	20-06-2002
			US 2002128280 A1	12-09-2002
WO 02067941	A	06-09-2002	WO 02067941 A2	06-09-2002
WO 9903854	A	28-01-1999	AU 740713 B2	15-11-2001
			AU 8975998 A	10-02-1999
			BR 9810920 A	15-08-2000
			CN 1264375 T	23-08-2000
			WO 9903854 A1	28-01-1999
			EP 0998473 A1	10-05-2000
			HU 0003230 A2	28-06-2001
			JP 3276359 B2	22-04-2002
			JP 2001510192 T	31-07-2001
			NO 20000227 A	17-01-2000
			NZ 502295 A	21-12-2001
			PL 338129 A1	25-09-2000
			SK 432000 A3	12-06-2000
			TR 200000060 T2	21-09-2000
			US 2002115858 A1	22-08-2002
			ZA 9806362 A	22-01-1999

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

OMPI

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual Oficina Internacional	TCP	(10) Número de la Publicación Internacional: WO 02/092091 A1
(43) Fecha de la Publicación Internacional: 21 de noviembre 2002 (21.11.2002)		
(51) Clasificación de Patente Internacional ¹ : A61K 31/506, A61P 35/00, 37/06 // (A61K 31/506, 31:675) (A61K 31/506, 31:4196) (A61K 31/506, 31:704) (A61K 31/506, 31:337)		(US). WARTMANN, Markus [CH/CH]; Kornfeldstrasse 14, CH-4125 Riehen (CH). WECKBECKER, Gisbert [DE/CH]; Löfling 31, CH-4105 Biel-Benken (CH).
(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP02/05362		(74) Agente: GROSS Florent; Novartis AG, Corporación de Propiedad Intelectual, Departamento de Patentes y Marcas, CH-4002 Basel (CH).
(22) Fecha de Presentación Internacional: 15 de mayo de 2002 (15.05.2002)		(81) Estados Designados (nacionales): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LT, LU, LV, MA, MD, MK, MN, MX, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
(25) Idioma de Presentación: Inglés		(84) Estados Designados (regionales): Patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
(26) Idioma de Publicación: Inglés		Publicado: - Con reporte de búsqueda internacional - Antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, se volverá a publicar en el caso de recibirse las enmiendas.
(30) Información de Prioridad: 60/291.427 16 de mayo 2001 (16.05.2001) US		Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refírase a las "Notas de Guía sobre códigos y abreviaturas" que aparecen al principio de cada publicación regular de la gaceta del TCP.
(71) Solicitante: (para todos los Estados designados excepto AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).		
(71) Solicitante: (solo para AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]: Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).		
(72) Inventores; y		
(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): BRUNS, Christian [DE/DE]; Ziegelhofstrasse 120, 79110 Freiburg (DE). BUCHDUNGER, Elisabeth [DE/DE]; Saegeweg 13, 79395 Neuenburg (DE). O'REILLY, Terence [CA/CH]; Drahtzugstrasse 51, CH-4057 Basel (CH). SILBERMAN, Sandra, Leta [US/US]; 10 Heather Lane, Randolph, NJ 07869		
(54) Título: COMBINACIÓN QUE COMPRENDE N-{5-[4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)- BENZOILAMIDO]-2-METILFENIL}-4-(3-PIRIDIL)-2-PIRIMIDIN-AMINA, Y UN AGENTE QUIMIOTERAPÉUTICO		
(57) Resumen: Un método para el tratamiento de un animal de sangre caliente, en especial un ser humano, que tiene una enfermedad proliferativa o rechazo de trasplante agudo o crónico, el cual comprende administrar al animal una combinación que comprende: (a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3- piridil)-2-pirimidin-amina, y (b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir de agentes antineoplásticos, en especial como se definen en la presente, y agentes efectivos en el tratamiento de rechazo de trasplante agudo o crónico; una combinación que comprende (a) y (b) como se definen anteriormente, y opcionalmente cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso simultáneo, separado, o en secuencia, en particular para la demora de progreso o tratamiento de una enfermedad proliferativa, en especial una enfermedad de tumor sólido.		

WO 02/092091 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 4 -31994A	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/05362	International filing date (day/month/year) 15/05/2002	Priority date (day/month/year) 16/05/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K31/506		
Applicant NOVARTIS AG et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet. ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of 3 sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 20/11/2002	Date of completion of this report 17.07.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized officer Friederich, M Telephone No. +49 89 2399 7860 	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (January 1994)

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05362

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):
Description, pages:

1-31 as originally filed

Claims, No.:

1-16 as received on 04/06/2003 with letter of 04/06/2003

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

118

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05362

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

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

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-3, 9-14 (with respect to industrial applicability).

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-3, 9-14 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos. .
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims 1-16
	No: Claims
Inventive step (IS)	Yes: Claims 13,14
	No: Claims 1-12,15,16
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims 4-8,15,16

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/05362

No: Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

Re Item III

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

Claims 1-3 and 9-14 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: WO 02 00024 A (VIGNERI PAOLO ;WANG JEAN Y J (US); UNIV CALIFORNIA (US)) 3 January 2002 (2002-01-03)
- D2: WO 02 28409 A (WHITEHEAD BIOMEDICAL INST ;DALEY GEORGE Q (US); HOOVER RUSSELL R () 11 April 2002 (2002-04-11)
- D3: WO 02 067941 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); TRAXLER PETER (CH)) 6 September 2002 (2002-09-06)
- D4: WO 99 03854 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); BUEGERER HANS MICHA) 28 January 1999 (1999-01-28) cited in the application
- D5: KANO Y ET AL: 'IN VITRO CYTOTOXIC EFFECTS OF A TYROSINE KINASE INHIBITOR STI571 IN COMBINATION WITH COMMONLY USED ANTILEUKEMIC AGENTS' BLOOD, W.B.SAUNDERS COMPAGNY, ORLANDO, FL, US, vol. 97, no. 7, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 1999-2007, XP001035243 ISSN: 0006-4971

If not indicated otherwise, the relevant passages are those mentioned in the International search report.

It is not clear how **claim 16** can refer to **claim 1** since bisphosphonates have been deleted from **claim 1**. The same applies for **claims 7, 13 and 14**, referring to **claim 4** and **claim 16** referring to **claim 15**. **Claim 14** still refers to **claims 3 to 6**.

Art. 33(2) The present application meets the requirements of Article 33(2) PCT, because the subject-matter of new **claims 1-16** appears to be new over D1-D5 in the sense of Article 33(2) PCT.

Art. 33(3) The present application would not meet the requirements of Article 33(3) PCT, because the subject-matter of **claims 1-12, 15 and 16** does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

Document D4 proposes the combination of imatinib with other chemotherapeutic agents (see D4 page 11, paragraph 2) from which the subject-matter of differs in that said chemotherapeutic agent is selected from a list.

The subject-matter of **claims 1-12, 15 and 16** consists in the selection of some compounds or groups of compounds from the general list of antineoplastic agents described in document D4. Such a selection can only be regarded as inventive, if the combination of the selected compounds with imatinib presents unexpected effects or properties in relation to the rest of the range. However, no such effects or properties are indicated in the application. Hence no inventive step is present in the subject-matter of **claims 1-12, 15 and 16** in the sense of Article 33(3) PCT.

The subject-matter of **claims 13 and 14** is considered to be inventive in the sense of Article 33(3) PCT since the prior art does not propose the combination or use of imatinib and bisphosphonates as zoledronic acid for the palliative treatment of painful bony metastases.

Art. 33(4) The subject-matter of **claims 4-8, 15 and 16** is considered to be industrially applicable in the sense of Art. 33(4) PCT.

For the assessment of the present **claims 1-3 and 9-14** on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

4-31994/A

New claims:

1. Method of treating a warm-blooded animal having a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection comprising administering to the animal a combination which comprises (a) N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected from anti-neoplastic agents selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topomerase I inhibitors, topomerase II inhibitors selected from the group consisting of epirubicin, idarubicin, nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and loxoranthrone and teniposide, microtubule active agents selected from the group consisting of paclitaxel, vinblastine, vinorelbine and discodermolide, alkylating agents selected from the group consisting of ifosfamide and melphalan, antineoplastic antimetabolites selected from the group consisting of 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine and edatrexate, platin compounds and compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds selected from the group consisting of compounds decreasing the activity of the vascular endothelial growth factor (VEGF), of the platelet derived growth factor (PDGF) and protein kinase and of protein kinase C and anti-angiogenic compounds having another mechanism for their activity, gonadotropin agonists, anti-androgens and trastuzumab and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection, in a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection and in which the compounds mentioned under (a) and (b) can also be present in the form of their pharmaceutically acceptable salts or any hydrate thereof.
2. Method according to claim wherein the compound (a) is used in the form of its monomethanesulfonate salt.
3. Method according to claim 1 or claim 2 wherein the chemotherapeutic agent is selected from paclitaxel, docetaxel, letrozole or zoledronic acid.
4. A combination which comprises (a) N-[5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoylamido]-2-methylphenyl]-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected from antineoplastic agents selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topomerase I inhibitors, topomerase II inhibitors selected from the group consisting of epirubicin, idarubicin, nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and loxoranthrone and teniposide, microtubule active agents selected from the group consisting of paclitaxel, vinblastine, vinorelbine and discodermolide, alkylating

4-31994/A

agents selected from the group consisting of ifosfamide and melphalan, antineoplastic antimetabolites selected from the group consisting of 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine and edatrexate, platin compounds and compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds selected from the group consisting of compounds decreasing the activity of the vascular endothelial growth factor (VEGF), of the platelet derived growth factor (PDGF) and protein kinase B and of protein kinase C and anti-angiogenic compounds having another mechanism for their activity, gonadotropin agonists, anti-androgens and trastuzumab and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt or any hydrate thereof, and optionally at least one pharmaceutically acceptable carrier; for simultaneous, separate or sequential use.

5. Combination according to claim 4 wherein the compound (a) is used in the form of its monomethanesulfonate salt.
6. Combination according to claim 4 or 5 which is a combined preparation or a pharmaceutical composition.
7. Combination according to any one of claims 4 to 6 wherein the chemotherapeutic agent is selected from paclitaxel, docetaxel, letrozole or zoledronic acid.
8. A pharmaceutical composition comprising a quantity which is jointly therapeutically effective against a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection of a combination according to any one of claims 4 to 7 and at least one pharmaceutically acceptable carrier.
9. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the delay of progression or treatment of a proliferative disease.
10. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the preparation of a medicament for the delay of progression or treatment of a proliferative disease.
11. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the delay of progression or treatment of acute or chronic transplant rejection.

4-31994/A

12. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 for the preparation of a medicament for the delay of progression or treatment of acute or chronic transplant rejection.
13. Use of a combination according to any one of claims 4 to 7 wherein the chemotherapeutic agent is zoledronic acid, for the palliative treatment of painful bony metastases.
14. Use of a combination according to any one of claims 3 to 6 wherein the chemotherapeutic agent is zoledronic acid, for the preparation of a medicament for the palliative treatment of painful bony metastases.
15. A commercial package comprising (a) N-(5-[4-(4-methyl-piperazino-methyl)-benzoyl-amido]-2-methylphenyl)-4-(3-pyridyl)-2-pyrimidine-amine and (b) a chemotherapeutic agent selected from antineoplastic agents selected from the group consisting of aromatase inhibitors, antiestrogens, topomerase I inhibitors, topomerase II inhibitors selected from the group consisting of epirubicin, idarubicin, nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and loxoxantrone and teniposide, microtubule active agents selected from the group consisting of paclitaxel, vinblastine, vinorelbine and discodermolide, alkylating agents selected from the group consisting of ifosfamide and melphalan, antineoplastic antimetabolites selected from the group consisting of 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine and edatrexate, platinum compounds and compounds decreasing the protein kinase activity and further anti-angiogenic compounds selected from the group consisting of compounds decreasing the activity of the vascular endothelial growth factor (VEGF), of the platelet derived growth factor (PDGF) and protein kinase and of protein kinase C and anti-angiogenic compounds having another mechanism for their activity, gonadrolin agonists, anti-androgens and trastuzumab and agents effective in treating acute or chronic transplant rejection, wherein the active ingredients are present in each case in free form or in the form of a pharmaceutically acceptable salt or any hydrate thereof, together with instructions for simultaneous, separate or sequential use thereof in the delay of progression or treatment of a proliferative disease or acute or chronic transplant rejection.
16. A commercial package according to claim 15 wherein the chemotherapeutic agent is selected from paclitaxel, docetaxel, letrozole or zoledronic acid.

In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents

Yasuhiko Kano, Miyuki Akutsu, Saburo Tsunoda, Hiroyuki Mano, Yuko Sato, Yoshio Honma, and Yusuke Furukawa

From the Division of Hematology and Medical Oncology, Tochigi Cancer Center, Tochigi, Japan; Divisions of Molecular Hematopoiesis and Molecular Biology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan; Division of Molecular Cytogenetics, Department of Clinical Pathology, Research Institute, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan; and Division of Chemotherapy, Saitama Cancer Center Research Institute, Saitama, Japan.

Abstract

The BCR/ABL tyrosine kinase has been implicated in the pathogenesis of chronic myelogenous leukemia (CML) and Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia (ALL). STI571 is a novel anticancer agent that selectively inhibits the BCR/ABL tyrosine kinase. The cytotoxic effects of STI571 were studied in combination with antileukemic agents against Ph⁺ leukemia cell lines, KU812, K-562, TCC-S, and TCC-Y. The cells were exposed to STI571 and to other agents simultaneously for 5 or 7 days. Cell growth inhibition was determined by MTT assay. The cytotoxic effects in combinations at the inhibitory concentration of 80% level were evaluated by the isobologram. STI571 produced synergistic effects with recombinant and natural α -interferons in 2 of 3 and 3 of 3 cell lines, respectively. STI571 produced additive effects with hydroxyurea, cytarabine, homoharringtonine, doxorubicin, and etoposide in all 4 cell lines. STI571 with 4-hydroperoxy-cyclophosphamide, methotrexate, or **vincristine** produced additive, antagonistic, and synergistic effects in 3 of 4 cell lines, respectively. These findings suggest that the simultaneous administration of STI571 with other agents except methotrexate would be advantageous for cytotoxic effects against Ph⁺ leukemias. Among them, the simultaneous administration of STI571 and α -interferons or **vincristine** would be highly effective against Ph⁺ leukemias and these combinations would be worthy of clinical trials. In contrast, the simultaneous administration of STI571 with methotrexate would have little therapeutic efficacy. Although there are gaps between in vitro studies and clinical trials, the present findings provide useful information for the establishment of clinical protocols involving STI571. (Blood. 2001;97:1999-2007)

► Introduction

About 90% of chronic myelogenous leukemia (CML), 20% to 30% of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL), and 1% to 2% of acute myeloblastic leukemia (AML) show a reciprocal translocation between chromosome 9 and 22, so-called Philadelphia (Ph) chromosome.^{1,2} This translocation results in the head-to-tail fusion of the breakpoint cluster region (*BCR*) gene on chromosome 22 at band q11 with the *ABL* proto-oncogene located on chromosome 9 at band q34.³ In Ph⁺ CML and ALL cases, the *BCR/ABL* chimeric transcripts are expressed; in general the P210 *BCR/ABL* transcript is expressed in almost all Ph⁺ CML cases and in half of Ph⁺ ALL cases, and the P190 *BCR/ABL* transcript is observed in the remaining of Ph⁺ ALL cases, although only small amounts of the P190 *BCR/ABL* transcript have been reported to be expressed in a majority of Ph⁺ CML.⁴ The *BCR/ABL* protein has an antiapoptotic activity and is believed to play a central role in the development of CML and Ph⁺ ALL.⁵⁻⁷ The leukemia-promoting function of this protein requires its deregulated tyrosine kinase activity, but the precise mechanism of this enzyme to transform cells is still obscure.⁵⁻⁷

The prognosis of CML and Ph⁺ ALL is poor.^{8,9} CML in the chronic phase can be controlled by anticancer agents such as interferon- α (IFN- α), hydroxyurea, cytarabine, homoharringtonine, and busulfan, but survival is extremely short after the onset of blastic crisis, which usually occurs within a few years after the onset of CML.^{2,8} Leukemia cells in this phase are extremely resistant to antileukemic agents. Adult Ph⁺ ALL is also chemoresistant and fewer than 5% of patients may be cured by chemotherapy.² Allogeneic bone marrow transplantation offers the best chance to cure CML and Ph⁺ ALL. If transplantation is carried out during the early stage of CML or during the first remission of Ph⁺ ALL, more than 50% of patients will be cured.⁸⁻¹⁰ However, transplantation is available for less than 30% of patients.⁸⁻¹⁰ Clearly, there is an urgent requirement for new anticancer agents and combinations that could improve responses and survival rates for CML and Ph⁺ ALL.

With increased understanding of the genetic changes that cause malignant transformation, new drugs have been developed that might specifically target the cancer. The *BCR/ABL* tyrosine kinase could be such a target for the pharmacologic treatment of CML and Ph⁺ ALL, for example, through the use of *BCR/ABL* tyrosine kinase inhibitors. Herbimycin A, which effectively reduces intracellular phosphorylation by *BCR/ABL* tyrosine kinase, preferentially inhibits the growth of Ph⁺ leukemia cell lines both in vitro and in vivo,¹¹⁻¹³ suggesting that herbimycin A and related compounds may be useful for the treatment of Ph⁺ leukemias. However, the selectivity of herbimycin A for *BCR/ABL* tyrosine kinase is obscure and clinical application has not yet been performed.

To improve the target specificity of *BCR/ABL*, many compounds have been synthesized. STI571 is one of 2-phenylaminopyrimidine derivatives, which selectively inhibits the tyrosine kinase activity of *ABL* and *BCR/ABL*.¹⁴ There was no significant inhibition of the other numerous protein kinases tested with the exception of the platelet-derived growth factor receptor¹⁴ and the c-Kit tyrosine kinases. STI571 preferentially inhibited the growth of Ph⁺ leukemia cell lines in vitro.¹⁴⁻¹⁶ Injection of Ph⁺ KU812 and Ph⁺ U937 leukemia cells into mice resulted in the death of all mice due to leukemia.

Daily administration of STI571 significantly enhanced the survival of mice inoculated with the Ph⁺ KU812 cells but barely affected the survival of mice inoculated with Ph⁻ U937 cells.¹⁷ A clinical phase I study of STI571 showed a mild toxicity but significant activity against patients with CML.¹⁸ These preclinical and clinical findings suggest that STI571 may promise a new paradigm for the treatment of Ph⁺ leukemias. However, both preclinical and clinical studies suggest that the induction of the apoptosis of Ph⁺ leukemia cells by STI571 may be incomplete, and therefore the combination of STI571 with other antileukemic agents would be important.

The agents used for the combination are selected on the basis of single-agent activity, least overlapping toxicity, low cross-resistance, and additive or synergistic interactions. However, experimental findings of STI571 in combination with antileukemic agents are few and controversial.¹⁹⁻²² In the present study, we investigated the *in vitro* effects of STI571 in combination with commonly used antileukemic agents against 4 Ph⁺ leukemia cell lines. The dose-response curves for the combinations were obtained using the 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay²³ and the data at the inhibitory concentration of 80% (IC₈₀) level were analyzed by the isobologram method (Steel and Peckham).²⁴ The present findings underline the importance of the design of the combination of STI571 with antileukemic agents for CML and Ph⁺ ALL.

► Materials and methods

Cell lines

Experiments were conducted using 4 human Ph⁺ leukemia cell lines: KU812, K-562, and TCC-S from patients with CML myeloblastic crisis, and TCC-Y from a patient with pre-B-cell ALL. KU812 was provided by K. Kishi (Niigata University, Niigata, Japan). K562 was obtained from the Health Science Research Resources Bank (Osaka, Japan). TCC-S and TCC-Y were established at the Tochigi Cancer Center. The doubling times of KU812, K562, TCC-S, and TCC-Y cells under our experimental conditions were 25 ± 2 hours, 23 ± 2 hours, 25 ± 2 hours, and 36 ± 3 hours, respectively. Cells were maintained in 75-cm² plastic tissue culture flasks containing RPMI1640 medium (Sigma Chemical, St Louis, MO) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS) (Grand Island Biological, Grand Island, NY) and antibiotics in a humidified atmosphere of 95% air/5% CO₂ at 37°C.

All 4 Ph⁺ leukemia cell lines expressed both the P210 *BCR/ABL* transcript and the P190 *BCR/ABL* transcript by reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) using first and nested primer sets.²⁵ The primer sets for major *BCR/ABL* transcript detection were: BCR-1S (*BCR* ex. 13) 5'-ATCCAAGGCTACGGAGAGGC-3', ABL-1AS (*ABL* ex.2) 5'-ATGGTACCAGGAGTGTCTCC-3' for the first PCR, and BCR-2S (*BCR* ex.13) 5'-GGAGCTGCAGATGCTGACCAAC-3' and ABL-2AS for the nested PCR. The primer sets for minor *BCR/ABL* transcripts were: BCR-1mS (*BCR* ex.1) 5'-CAACAGTCCTTCGACAGC-3' and ABL-1AS for the first PCR, and BCR-2mS (*BCR* ex.1) 5'-CAGTGCCATAAGCGCACC-3' and ABL-2AS for the nested PCR. The

thermal cycling profile was 95°C for 12 minutes, followed by 35 cycles of 95°C for 30 seconds, 62°C for 45 seconds, and final extension at 72°C for 12 minutes. The nested PCR was performed for 40 cycles with the same parameters.

Drugs

STI571 was kindly provided by Novartis (Basel, Switzerland). Other antileukemic agents used and their sources were: recombinant IFN- α -2b (Nihon Schering, Osaka, Japan), natural IFN- α (Sumitomo, Osaka, Japan), hydroxyurea and homoharringtonine (Sigma Chemical), cytarabine (Nihon Shinyaku, Tokyo, Japan), doxorubicin (Meiji, Tokyo, Japan), etoposide (Nihon Kayaku, Tokyo, Japan), 4-hydroperoxy-cyclophosphamide (the active form of cyclophosphamide) and **vincristine** (Shionogi, Tokyo, Japan), and methotrexate (Lederle Japan, Tokyo, Japan). All drugs except STI571 were dissolved in RPMI 1640. STI571 was dissolved in dimethyl sulfoxide. The stock solutions of all drugs were prepared at 1 mM (1 000 000 IU/mL for IFN- α) and

stored at 80°C. Appropriate drug concentrations were made by dilution with fresh medium immediately before each experiment. The final concentration of dimethyl sulfoxide in the media was less than 0.1%, and it had no effect on the cell growth inhibition in the present study.

Inhibition of cell growth by STI571 alone and by the combination of STI571 and the other agents

The Ph⁺ leukemia cells were harvested from the medium and resuspended to a final concentration of 6×10^4 cells/mL of fresh medium containing 10% fetal calf serum (FCS) for TCC-S and KU812, 3×10^4 cells/mL for K562, and 2×10^5 cells/mL for TCC-Y cells. Cell suspensions (100 μ L) were dispensed into individual wells of a 96-well tissue culture plate with a lid (Falcon, Oxnard, CA). Eight plates were prepared for the testing of each drug combination. Each plate had one 8-well control column containing medium alone and one 8-well control column containing cells but no drugs. Drug solutions of STI571 and other drugs at different concentrations were then added (50 μ L) to 8 wells containing cell suspensions. Because daily administration of STI571 has been used in clinical settings, KU812, K562, and TCC-S cells were simultaneously and continuously exposed to the drugs for 5 days. TCC-Y cells, which were very small and had a longer doubling time than other cell lines, were incubated with the drugs for 7 days.

Data analysis

When the observed data points in combination mainly fell within the envelope of additivity, the combination was considered as having an additive effect. The mean values of the observed data were compared with those of the predicted maximum values and those of the predicted minimum values for an additive effect.²² If the mean values of the observed data were equal to or smaller than those of the predicted maximum values and equal to or larger than those of the predicted minimum values, the combination was regarded as an additive effect.

When the observed data points in the combinations mainly fell in the area of supra-additivity or in the areas of subadditivity and protection, that is, the mean value of the

observed data were smaller than those of the predicted minimum values or larger than those of the predicted maximum values, the combinations were considered to have a synergistic or antagonistic effect, respectively. To determine whether the condition of synergism (or antagonism) truly existed, a statistical analysis was performed. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare the observed data with the predicted minimum (or maximum) values for additive effects, which were closest to the observed data (ie, the data on the boundary [mode I or mode II lines] between the additive area and supra-additive area [or subadditive and protective areas]).²⁶ Combinations with significant values ($P < .05$) were defined as having synergistic effects (or antagonistic effects), and those with insignificant values ($P > .05$) were defined as having additive to synergistic effects (or additive to antagonistic effects). All statistical analyses were performed using the StatView 4.01 software program (Abacus Concepts, Berkeley, CA).

► Results

Cytotoxic effects of STI571 and other agents against Ph⁺ leukemia cells

The dose-response curves of STI571 for KU812, K-562, TCC-S, and TCC-Y are shown in Figure 2. The IC₈₀ values of STI571 for these cells were 84 ± 9 nM, 247 ± 30 nM, 72 ± 6 nM, and 510 ± 80 nM, respectively (Figure 2). Nine human Ph⁺ leukemia cell lines (HL-60, KG-1, U937, MOLT-3, SALT-3, Raji, HBL, JOK, SKW-3), and 4 solid tumor cell lines (A549, MCF-7, PA-1, WiDr) tested were resistant to STI571 and 10 μ M STI571 had almost no effects on the growth inhibition of these cell lines (data not shown). Table 1 summarizes the IC₈₀ levels of Ph⁺ leukemia cell lines to the antileukemic agents used in the present study.

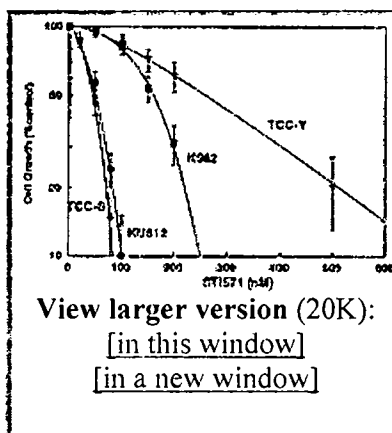


Figure 2. The dose-response curves of STI571 against KU812, K562, TCC-S, and TCC-Y cells. Cell growth inhibition was measured using the MTT assay after 5 days for KU812, K562, and TCC-S cells or after 7 days for TCC-Y cells and was plotted as a percentage of the control (cells not exposed to drugs). Each point represents the mean $\pm$ SEM for at least 3 independent experiments.

Cytotoxic interaction between STI571 and other agents

Figure 3A-D shows the dose-response curves for STI571 in combination with recombinant IFN- α , hydroxyurea, methotrexate, or **vincristine** in the KU812 cells. Each isobologram was generated based on such dose-response curves.

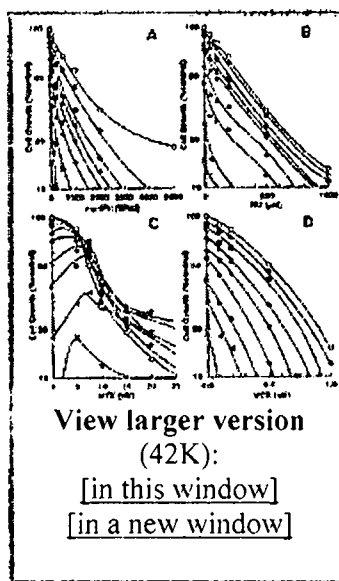
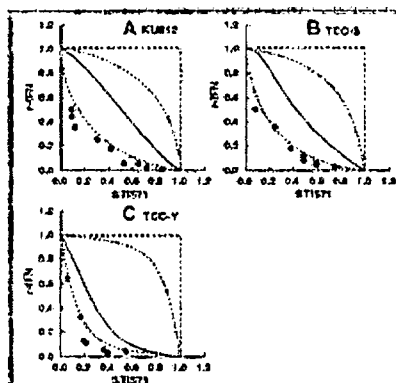


Figure 3. Dose-response curves. Dose-response curves for STI571 in combination with (A) recombinant IFN- α (r- α -IFN), (B) hydroxyurea (HU), (C) methotrexate (MTX), and (D) **vincristine** (VCR) in KU812 cells. Cell growth was measured using the MTT assay after 5 days and was plotted as a percentage of the control (cells not exposed to drugs). The concentrations of STI571 were 0 ($\circ$), 10 ($\bullet$), 20 ($\blacksquare$), 30 ($\blacktriangle$), 40 ($\blacktriangledown$), 50 ($\blacklozenge$), 60 ($\blacktriangleright$), 80 ($\blacktriangleleft$) and 100 ($\times$) nM. The concentrations of the combined drugs are shown on the abscissa. Each point represents the mean value for at least 3 independent experiments; the SEMs were less than 20% and were omitted.

Cytotoxic interaction between STI571 and IFN- α

KU812 and TCC-Y cells were sensitive to IFN- α , whereas TCC-S cells were relatively resistant to IFN- α . Thus, the effects of the drug combination at IC₄₀ were used for TCC-S cells. K-562 cells were highly resistant to IFN- α and could not be used for the study. Figure 4A-C shows the isobolograms of STI571 in combination with recombinant IFN- α against KU812, TCC-S, and TCC-Y cells. In the KU812 and TCC-Y cells, all or most of the data points for the combination fell to the left of the envelope of additivity. The mean values of the observed data (KU812: 0.27, and TCC-Y: 0.16) were smaller than those of the predicted minimum additive values (0.40 and 0.32, respectively; Table 2). The observed data and the predicted minimum values were compared by Wilcoxon signed-rank test. The observed data in the KU812 and TCC-Y cells were significantly smaller than the predicted minimum values ($P < .01$ and $P < .02$, respectively), indicating a synergistic effect of the simultaneous exposure to these 2 agents (Table 2). The observed data (0.29) in the TCC-S cells were not significantly smaller than the predicted minimum values (0.34) ($P > .05$), indicating additive to synergistic effects of the simultaneous exposure to these 2 agents (Table 2). For the combination of STI571 with natural IFN- α against KU812, TCC-Y, and TCC-S cells, all or most of the data points for the combination fell to the left of the envelope of additivity (isobologram not shown). The observed data in the KU812, TCC-S, and TCC-Y cells were significantly smaller than the predicted minimum values, indicating a synergistic effect of the simultaneous exposure to these 2 agents (Table 2).



View larger version (27K):

[\[in this window\]](#)

[\[in a new window\]](#)

Figure 4. ST1571 and recombinant IFN- α .

Isobolograms of simultaneous exposure to ST1571 and recombinant IFN- α in (A) KU812, (B) TCC-S, and (C) TCC-Y cells. Data are presented as mean values of at least 3 independent experiments. The SEMs were less than 25% and were omitted. In all 3 cell lines, all or most data points of the combinations fell in the area of supra-additivity. The observed data were significantly smaller than the predicted minimum values by Wilcoxon signed-rank test in the KU812 and TCC-S cells ($P < .01$ and $P < .05$, respectively), suggesting synergistic effects. The observed data were not significantly smaller with the predicted minimum values in the TCC-Y cells ($P > .05$), suggesting additive to synergistic effects.

View this table:

[\[in this window\]](#)

[\[in a new window\]](#)

Table 2. Mean values of observed data, predicted minimum, and predicted maximum values of ST1571 in combination with other anticancer agents

Table 2. Mean values of observed data, predicted minimum, and predicted maximum values of ST1571 in combination with other anticancer agents

Combined drug	Cell line	No. of data points	Observed data ^a	Predicted minimum [†]	Predicted maximum [‡]	Effect
Recombinant IFN- α	KU812	10	0.27	0.40	0.89	Synergism ($P < .01$)
	K562	—	ND	ND	ND	
	TCC-S	7	0.29	0.34	0.78	Additive/synergism (N5) [§]
	TCC-Y	7	0.16	0.32	0.93	Synergism ($P < .02$)

Natural IFN- α	KU812	13	0.32	0.44	0.84	Synergism ($P < .01$)
	K562	—	ND	ND	ND	
	TCC-S	7	0.17	0.24	0.80	Synergism ($P < .05$) [‡]
	TCC-Y	6	0.18	0.31	0.92	Synergism ($P < .05$)
Hydroxyurea	KU812	11	0.61	0.42	0.73	Additive
	K562	11	0.64	0.47	0.82	Additive
	TCC-S	8	0.66	0.50	0.74	Additive
	TCC-Y	7	0.82	0.74	0.85	Additive
Cytarabine	KU812	10	0.56	0.45	0.71	Additive
	K562	9	0.45	0.37	0.87	Additive
	TCC-S	12	0.51	0.36	0.91	Additive
	TCC-Y	7	0.54	0.52	0.63	Additive
Homoharringtonine	KU812	10	0.58	0.52	0.71	Additive
	K562	12	0.68	0.48	0.74	Additive
	TCC-S	11	0.78	0.49	0.89	Additive
	TCC-Y	6	0.76	0.70	0.84	Additive
Doxorubicin	KU812	8	0.53	0.42	0.82	Additive
	K562	12	0.55	0.38	0.94	Additive
	TCC-S	11	0.51	0.34	0.77	Additive
	TCC-Y	7	0.51	0.49	0.60	Additive
Etoposide	KU812	9	0.62	0.48	0.75	Additive
	K562	9	0.67	0.33	0.86	Additive
	TCC-S	11	0.77	0.61	0.80	Additive
	TCC-Y	8	0.47	0.45	0.66	Additive

4-Hydroperoxy cyclophosphonamide	KU812	10	0.53	0.44	0.70	Additive
	K562	9	0.51	0.52	0.81	Additive/synergism (NS)
	TCC-S	10	0.67	0.55	0.80	Additive
	TCC-Y	5	0.50	0.46	0.68	Additive
Methotrexate	KU812	12	> 1.10	0.31	0.52	Antagonism ($P < .01$)
	K562	12	0.83	0.33	0.82	Additive/antagonism ($P = NS$)
	TCC-S	12	0.84	0.34	0.75	Antagonism ($P < .02$)
	TCC-Y	7	> 1.06	0.46	0.65	Antagonism ($P < .02$)
Vincristine	KU812	10	0.53	0.59	0.76	Synergism ($P < .02$)
	K562	10	0.45	0.46	0.89	Additive/synergism ($P = NS$)
	TCC-S	10	0.43	0.64	0.80	Synergism ($P < .05$)
	TCC-Y	6	0.42	0.49	0.67	Synergism ($P < .05$)

*Mean value of observed data.

†Mean value of the predicted minimum values for an additive effect.

‡Mean value of predicted maximum values for an additive effect.

§IC₄₀ level.

Cytotoxic interaction between STI571 and hydroxyurea

Figure 5A-D shows the isobolograms of this combination in the KU812, K-562, TCC-S, and TCC-Y cells. In the KU812 cells, the combined data points fell within the envelope of additivity (Figure 5A). The mean value of the data (0.61) was larger than that of the predicted minimum values (0.42) and smaller than that of the predicted maximum values for an additive effect (0.73), indicating that the simultaneous exposure to STI571 and hydroxyurea produced an additive effect (Table 2). Similarly, in the K562, TCC-S, and TCC-Y cells, all or most of the data points for the combination fell within the envelope of additivity (Figure 5B-D). The mean values of the observed data were

between those of the predicted minimum values and those of the predicted maximum values for an additive effect, indicating an additive effect of the simultaneous exposure to these 2 agents in all 4 cell lines (Table 2).

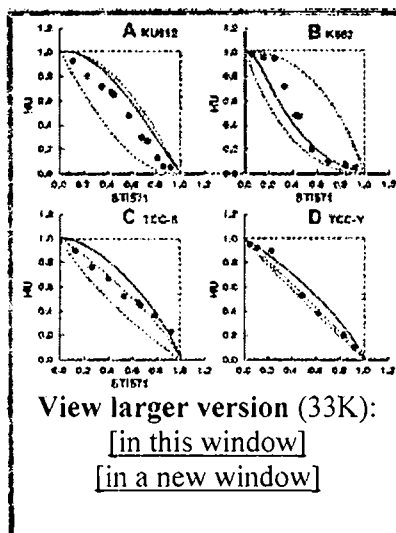


Figure 5. STI571 and hydroxyurea.

Isobolograms of simultaneous exposure to STI571 and hydroxyurea (HU) in (A) KU812, (B) K-562, (C) TCC-S, and (D) TCC-Y cells. Data are presented as mean values of at least 3 independent experiments; the SEMs were less than 25% and were omitted. In all 4 cell lines, all or most data points fell within the area of the envelope of additivity, suggesting additive effects.

Cytotoxic interaction of STI571 in combination with cytarabine, homoharringtonine, doxorubicin, or etoposide

In all 4 cell lines, all or most of the data points for the combination fell within the envelope of additivity (isobologram not shown). The mean values of the data were larger than those of the predicted minimum values and smaller than those of the predicted maximum values for an additive effect, indicating that the simultaneous exposure to STI571 with cytarabine, homoharringtonine, doxorubicin, or etoposide produced additive effects in all 4 cell lines (Table 2).

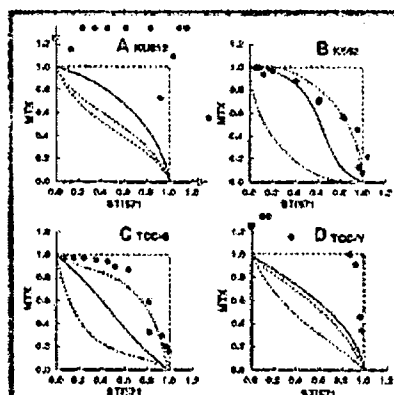
Cytotoxic interaction between STI571 and 4-hydroperoxy-cyclophosphamide

In the KU812, TCC-S, and TCC-Y cells, all or most of the combined data points fell within the envelope of additivity (isobologram not shown). The mean values of the data were between those of the predicted minimum values and those of the predicted maximum values for an additive effect, indicating that the simultaneous exposure to STI571 and 4-hydroperoxy-cyclophosphamide produced additive effects (Table 2). In the K562 cells, the data points for the combination fell within the envelope of additivity and in the area of supra-additivity (isobologram not shown). The mean values of the data were not significantly smaller than those of the predicted minimum values, indicating additive to synergistic effects (Table 2).

Cytotoxic interaction between STI571 and methotrexate

Figure 6A-D shows the isobolograms of this combination. In the KU812, TCC-S, and TCC-Y cells, all or most of the data points for the combination fell in the areas of subadditivity and protection. The mean values of the observed data were larger than those of the predicted maximum additive values. The observed data were significantly higher than the predicted maximum values, indicating antagonistic effects of the simultaneous exposure to these 2 agents (Table 2). In the K562 cells, the data points fell

within the envelope of additivity and in the areas of subadditivity and protection. The observed data were not significantly higher than the predicted maximum values, indicating additive to antagonistic effects of the simultaneous exposure to these 2 agents (Table 2).



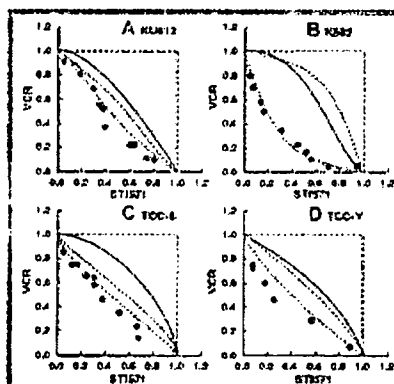
View larger version (34K):
[\[in this window\]](#)
[\[in a new window\]](#)

Figure 6. STI571 and methotrexate.

Isobolograms of simultaneous exposure to STI571 and methotrexate (MTX) in (A) KU812, (B) K-562, (C) TCC-S, and (D) TCC-Y cells. Data are presented as mean values of at least 3 independent experiments. In K562, and TCC-S cells, the SEMs were less than 20% and were omitted. In KU812 and TCC-Y cells, the SEMs were not less than 50%. In KU812, TCC-S, and TCC-Y cells, all or most data points fell in the areas of subadditivity and protection. The observed data were significantly larger than the predicted maximum values ($P < .01$, $.02$, and $.02$, respectively), suggesting antagonistic effects. The observed data were not significantly larger than the predicted maximum values in the K562 cells ($P > .05$), suggesting additive to antagonistic effects.

Cytotoxic interaction between STI571 and vincristine

Figure 7A-D shows the isobolograms of this combination. In all 4 cell lines, the data points for the combination fell within the envelope of additivity and in the area of supra-additivity. The mean values of the observed data were smaller than those of the predicted minimum additive values. In the KU812, TCC-S, and TCC-Y cells, the observed data were significantly smaller than the predicted minimum values, indicating synergistic effects of the simultaneous exposure to STI571 and **vincristine** (Table 2). In the K562 cells, the observed data were not significantly smaller than the predicted maximum value, indicating additive to synergistic effects of the simultaneous exposure to these 2 agents (Table 2).



View larger version (34K):

Figure 7. STI571 and vincristine.

Isobolograms of simultaneous exposure to STI571 and **vincristine** (VCR) in (A) KU812, (B) K-562, (C) TCC-S, and (D) TCC-Y cells. Data are presented as mean values of at least 3 independent experiments; the SEMs were less than 20% and were omitted. In all 4 cell lines, most data points fell in the area of supra-additivity. The observed data were significantly smaller than the predicted minimum values in KU812, TCC-S, and TCC-Y cells ($P < .02$,

[in this window]
[in a new window]

.05, and .05, respectively), suggesting synergistic effects. The observed data were not significantly smaller than the predicted minimum values in the K562 cells ($P > .05$), suggesting additive to synergistic effects.

We have also made the isobolograms of STI571 in combination with the used agents at the IC_{50} level (data not shown). Basically, similar effects were observed for all combinations in all 4 cell lines.

Discussion

STI571 is a new antileukemic agent targeting BCR/ABL tyrosine kinase.¹⁴ A preliminary clinical study has shown that STI571 has significant activity in patients with chronic phase CML in whom IFN therapy has failed.¹⁸ STI571 induced complete hematologic remission in 96% after at least 4 weeks of therapy and cytogenetic remission in 33% of patients within 2 months of therapy. Side effects were mild and no dose-limiting toxicity has been encountered.

The purpose of the present study was to investigate the appropriate combinations of STI571 with antileukemic agents against 4 human Ph^+ leukemia cell lines at the cellular level. When the dose-response curves are far from linear, as is usually the case in cancer chemotherapy and was also the case in this study, the nature of an additive response has been controversial.²⁹ We used the Steel and Peckham isobologram method to evaluate the cytotoxic interaction between STI571 and other agents. Although a large number of data points are required, this method can be used to calculate the additive interaction of any combination, irrespective of the shapes of the dose-response curves of the agents and of whether they have independent or overlapping damage.

Currently, the most commonly used agent for CML during the chronic phase is IFN- α .^{8,10,29,30} IFN- α induced complete hematologic remission in 70% to 80% of patients, whereas a complete cytogenetic response (no detectable Ph^+ metaphase) was observed in only 6% to 20% of patients. Patients who had complete cytogenetic response survived much longer than patients with no response or partial response. However, molecular evidence of underlying these differences is rarely, if ever, eliminated. A competitive RT-PCR detected *BCR/ABL* in most patients with complete cytogenetic response and there was a reverse association between the *BCR/ABL/ABL* ratio and survival.³² For improving the prognosis of CML, it is important to improve the degree of cytogenetic response and reduce the toxicity by combining IFN- α and other agents.

In the present study, we observed that STI571 produced synergistic or additive to synergistic effects with recombinant and natural IFNs- α in 3 of 3 cell lines. In general, the isobologram of Steel and Peckham is much stricter for the determination of synergism and antagonism than other methods for evaluating the effects of drug combinations, and synergism was rarely observed in the present test system. The present

findings suggest that the combination of STI571 and IFN- α may be highly active against IFN- α -responsive Ph⁺ leukemia at the cellular level. The exact molecular mechanism behind the antileukemic activity of IFN- α remains to be elucidated, and the cytotoxic mechanism of the synergistic interaction between STI571 and IFN- α is still to be clarified. Although it is not clear that the combination of STI571 and IFN- α produces synergistic effects at cytogenetic level, this combination is worthy of preclinical and clinical investigations.

There have been several conflicting experimental findings for the combination of STI571 and IFN- α . Barteneva and coworkers reported that STI571 pretreatment enhanced cytotoxic activity of IFN- α in K562 cells.¹⁹ Thiesing and colleagues reported that the combination of STI571 and IFN- α showed an additive effect in a derivative of a human megakaryoblastic leukemia cell line, MO7e, engineered to express *BCR/ABL* (MO7p210), and K562 cells and colony-forming assay of CML patients,²⁰ whereas Marley and associates reported that the combination of STI571 and IFN- α produced less than additive effects on colony-forming units-granulocyte/macrophage from 2 patients with CML.²² Marley used lower concentrations of IFN- α (50 and 100 IU/mL) than the concentrations used in this study (100 to 10 000 IU/mL) (Figure 3). The findings of Thiesing and coworkers and Marley and colleagues are different from the present observations. The reason for the differences is unknown. Differences in the experimental conditions and systems such as the cells used, drug concentrations, culture schedules, duration of drug exposure, assay method used to determine viable cells, and differences in the analytical methods for evaluating the effects of the drug combinations might have resulted the different findings.

Hydroxyurea or cytarabine alone or in combination with other agents have also been used for patients with Ph⁺ and Ph⁻ leukemias.^{32,33} In present findings, simultaneous exposure to STI571 and hydroxyurea or cytarabine produced additive effects in all 4 Ph⁺ leukemia cell lines. An additive interaction of the combinations should have therapeutic advantages, when they are less than additive against critical normal tissues or the toxicities of the drugs are different. Because the toxicity profile may vary for STI571 and these agents,¹⁸ the combinations may reduce doses to a minimum compared with those that would be used if either agent were administered alone. These suggest that the simultaneous administration of STI571 and hydroxyurea or cytarabine might be a preferable therapy against Ph⁺ leukemias.

There have been 2 experimental findings for the combinations of STI571 and hydroxyurea or cytarabine. Thiesing and coworkers reported that the combination of STI571 and hydroxyurea showed less than an additive effect, whereas the combination of STI571 and cytarabine showed synergistic effects against K562 and MO7p210 cells.²⁰ Topaly and colleagues reported that the combinations of STI571 and hydroxyurea or cytarabine showed synergistic effects in Ph⁺ BV173 and EM-3 cells using the median effect principle.²¹ The present findings are different from their findings, probably due to different experimental conditions and analytical methods. As described previously, the isobologram of Steel and Peckham is stricter for synergism and antagonism.

Homoharringtonine, an alkaloid extracted from the evergreen *Cephalotaxus harringtonia*, is a new anticancer agent that is currently incorporated into the combination protocol for CML in chronic phase and AML.^{8,33} The inhibition of protein

synthesis is considered the major cytotoxic mechanism of this agent.³⁴ A recent clinical study showed that homoharringtonine induced complete hematologic remission in 92% and cytogenetic remission in 60% of patients with early CML.³⁵ These findings were significantly better than those observed for IFN- α therapy. In the present study, simultaneous exposure to STI571 and homoharringtonine produced additive effects in all 4 cell lines, suggesting that the combination of STI571 and homoharringtonine has a high therapeutic efficacy as expected.

We further studied the effects of STI571 in combination with doxorubicin, etoposide, 4-hydroperoxy-cyclophosphamide, methotrexate, and **vincristine**, which are commonly used for the treatment of CML in blastic crisis and Ph⁺ ALL. Although the clinical activity of STI571 against CML blastic crisis and Ph⁺ ALL is not yet clear, Ph⁺ leukemia cell lines, most of which were sensitive to STI571, were established from patients with CML blastic crisis and Ph⁺ ALL. This suggests that STI571 would have an activity against these Ph⁺ leukemias.

Simultaneous exposure to STI571 and doxorubicin, etoposide, or 4-hydroperoxy-cyclophosphamide produced additive effects in all 4 or 3 of 4 cell lines. These findings suggest that the simultaneous administration of STI571 with doxorubicin, etoposide, or cyclophosphamide would have the expected activity and would be favorable for the treatment of Ph⁺ leukemias. 4-Hydroperoxy-cyclophosphamide has been used for purging leukemia cells in vitro.³⁶ STI571 is also considered as an agent for purging Ph⁺ leukemia cells in vitro. Simultaneous exposure to these 2 agents in vitro appears appropriate for purging Ph⁺ leukemia cells.

Simultaneous exposure to STI571 and methotrexate produced antagonistic or additive to antagonistic effects in all 4 cell lines. The simultaneous administration of STI571 and methotrexate would be therefore inadequate. The mechanisms of the antagonistic effects of STI571 with methotrexate are unknown. Because methotrexate is a highly cell cycle-specific agent, cell cycle disturbances by STI571 might interfere with the action of methotrexate. Simultaneous exposure to methotrexate and most anticancer agents was also observed to produce antagonistic effects in our previous study (unpublished data).

Simultaneous exposure to STI571 and **vincristine** produced synergistic or additive to synergistic effects in all 4 cell lines, suggesting that the simultaneous administration of STI571 and **vincristine** would be highly active against CML in lymphoid crisis and Ph⁺ ALL. In our previous analysis on the combination of vinca alkaloids with a variety of anticancer agents, no drugs produced synergistic effects with **vincristine** during simultaneous exposure²⁵ (and unpublished data). The synergism between STI571 and **vincristine** is therefore exceptional and should draw special attention. Mitotic inhibitors such as vinca alkaloids and taxanes have been shown to induce phosphorylation of bcl-2 family proteins including Bcl-2 and Bcl-x, which appears to be accompanied by the loss of function, and to induce apoptosis.^{37,38} Recently, Oetzel and colleagues³⁹ reported that STI571 induced apoptosis in *BCR/ABL*-transfected cell lines by down-regulation of Bcl-x. The synergistic cytotoxicity of STI571 and **vincristine** may be attributable to their effects on Bcl-x.

These findings may be of importance in the design of STI571-based combination chemotherapy. In the present study, however, we used only simultaneous and

continuous exposure to STI571 and other agents for 5 or 7 days. The results obtained on combining STI571 and other agents after 1 or 24 hours of exposure may be different from those obtained after a 5- or 7-day exposure. The order in which STI571 and other agents are administered to cells may also play a role. In addition, there are a number of difficulties in the translation of findings from in vitro to clinical therapy. The pharmacokinetics of STI571 and other agents are significantly different between them. Furthermore, the pharmacokinetic interaction and the toxic effects of the combinations cannot be measured in vitro. In addition, the cell kinetics and cell biochemistry may be quite different. Finally, the administration schedules in the present study were not always similar to those of clinical settings. These differences between in vitro and clinical systems would influence the cytotoxic interaction of STI571 and other agents.

In conclusion, the present study showed that simultaneous exposure to STI571 and IFN- α or **vincristine** produced mostly synergistic effects, whereas simultaneous exposure to STI571 and methotrexate produced antagonistic effects against Ph⁺ leukemia cell lines studied. Simultaneous exposure to STI571 and hydroxyurea, cytarabine, homoharringtonine, doxorubicin, etoposide, or 4-hydroxy-cyclophosphamide produced mostly additive effects. Although in vitro models are not absolutely predictive of clinical activity, these findings suggest that the simultaneous administration of STI571 with the all agents used in the present study, except methotrexate, may be advantageous for the treatment of CML and Ph⁺ ALL. Among them, the simultaneous administration of STI571 and IFN- α or **vincristine** may show high activity against Ph⁺ leukemias and may be worthy of clinical trials. These findings should provide further insights into and assist in the optimal combination and schedule of STI571 in clinical use.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : A61K 45/06, A61P 35/00	A1	(11) International Publication Number: WO 00/69467 (43) International Publication Date: 23 November 2000 (23.11.00)
(21) International Application Number: PCT/EP00/03407 (22) International Filing Date: 14 April 2000 (14.04.00) (30) Priority Data: 9911582.6 18 May 1999 (18.05.99) GB (71) Applicant (for all designated States except US): PHARMACIA & UPJOHN S.P.A. [IT/IT]; Via Robert Koch, 1.2, I-20152 Milan (IT). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DI SALLE, Enrico [IT/IT]; Viale A. Doria, 5, I-20124 Milan (IT). ZACCHEO, Tiziana [IT/IT]; Via B. Diotti 27, I-20153 Milan (IT). TEDESCHI, Michele [IT/IT]; Via Soderini 55, I-20146 Milan (IT).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i> <i>With amended claims.</i>
(54) Title: COMBINED METHOD OF TREATMENT COMPRISING AN AROMATASE INHIBITOR AND A FURTHER BIOLOGI- CALLY ACTIVE COMPOUND (57) Abstract A composition for use in breast cancer therapy in humans comprising, in amounts effective to produce a superadditive antitumour effect: (a) an antineoplastic agent in a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent, and (b) an aromatase inhibitor in a pharmaceutically acceptable carrier and/or diluent.		

metastatic setting.

The cytotoxic compounds generally used in the polychemotherapy of breast cancer or under clinical evaluation belong to various classes including:

- 1) Topoisomerase II inhibitors, such as the anthracyclines doxorubicin, epirubicin,
5 idarubicin and nemorubicin, the anthraquinones mitoxantrone and losoxantrone,
and the podophyllotoxines etoposide and teniposide.
- 2) Antimicrotubule agents, such as the taxanes paclitaxel and docetaxel, and the vinka
alkaloids vinblastine and vinorelbine.
- 3) Alkylating agents, such as cyclophosphamide, ifosfamide and melphalan and the
10 alkycycline derivative PNU-159548 (C. Geroni et al., Proc. Am. Assoc. Cancer Res
39, p223, 1998 (Abstr. #1517).
- 4) Antineoplastic antimetabolites, such as 5-fluorouracil, capecitabine, gemcitabine,
methotrexate and edatrexate.
- 5) Topoisomerase I inhibitors, such as topotecan, irinotecan, 9-nitrocamptothecin and
15 the macromolecular camptothecin conjugate PNU-166148 (compound A1 in
WO99/17804).

Despite intensive efforts directed at prevention and early diagnosis, breast cancer
remains one of the leading causes of morbidity and mortality in women. Although
20 early-stage disease is now frequently cured by surgical intervention and adjuvant
hormonal and/or chemotherapy, the prognosis for women with advanced or with
metastatic disease remains poor. In fact, a median survival of only 2-3 years has been
consistently reported over the last 20 years, in spite of the introduction of novel agents.
Therefore, in advanced breast cancer patients, palliation of symptoms remains one of
25 the primary objectives of treatment, and maintaining a reasonable quality of life is of
paramount importance. Hormonal therapy is often the treatment of choice in such
patients. However, currently hormonal treatments of breast cancer cause, in patients
not selected on the basis of their receptor status, only a maximal response rate of 30-
35%. The median duration of response is 1 to 2 years and is influenced by the site of
30 disease. If a patient's cancer responds to hormonal therapy but later progressed, the
cancer may respond again to a second hormonal therapy, but the response rate
decreases and the duration of response become shorter. Eventually, nearly all breast

cancers become refractory to hormonal manipulation and the patients are candidates for cytotoxic chemotherapy. Chemotherapy is more toxic than hormonal therapy, therefore is in general reserved for patients refractory to hormonal treatment or in patients with extensive visceral involvement, or if the tumor is growing rapidly. Combination

5 chemotherapy is generally more effective than single agent treatment. However, only 15% of patients have a complete remission, the duration of the response is limited, all the tumors become resistant to chemotherapy and the patients die.

Therefore a major goal in breast cancer therapy is to develop new treatment modalities in order to increase tumor response and survival.

10 Accordingly, it would be desirable to have a drug combination modality having improved action than currently used treatment modalities. Ideally such combination should have increased efficacy, e.g. by providing both a better controlling of breast tumor growth and a longer duration of action, while resulting in less toxic side-effects, thus allowing administration of lower dosage levels of chemotherapeutic agent.

15 After an extensive study the present inventor has surprisingly found that the therapeutic effect of a chemotherapeutic cytotoxic (antineoplastic) agent is significantly improved and side-effects decreased by co-administering it with an aromatase inhibitor antitumor agent, i.e. a compound which inhibits the formation of estrogens by inhibiting the enzyme aromatase.

20

Description of the invention

In a first aspect, the present invention provides the use of an antineoplastic agent in the manufacture of a pharmaceutical composition for treatment of breast cancer, the treatment additionally comprising administration of at least one pharmaceutical
25 composition comprising an aromatase inhibitor, in amounts effective to produce a superadditive antitumor effect.

The present invention also provides a product containing (a) an antineoplastic agent and (b) an aromatase inhibitor, in amounts effective to produce a superadditive antitumor effect, as a combined preparation for simultaneous, separate or sequential
30 use in breast cancer therapy in humans. Accordingly, the antineoplastic agent and the aromatase inhibitor may be present with a single of distinct container means.

The present invention also provides a composition of matter for use in breast cancer

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

2020
Bogotá, D.C.,

Abogada
JIMENA ESCOBAR

ASUNTO

Radicación	03-098325A
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Oficio	- 12833
Folios	24

Patente de Invención

☒

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Vía Nacional

☐

Vía PCT (fase nacional)

☒

Cap. I

☐

Cap. II

☒

No. Sol. Internacional:

PCT/EP02/05362

Fecha de Presentación Internal.:

15/05/2002

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios: 4 a 68 como se radicó inicialmente la solicitud inicial.

1.2. Reivindicaciones: 1 – 5. Folios 69 a 70 como se presentaron en la divisional.

1.3. Prioridad: US 60/291427 del 2001/05/15.

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **COMBINACION QUE COMPRENDE N-{5-[4-(4-METIL-PIPERAZINO-METIL)-BENZOILAMIDO]-2-METILFENIL}-4-(3-PIRIDIL-2-PIRIMIDIN-AMINA Y UN AGENTE QUIMIOTERAPEUTICO.**

El **objeto de la presente solicitud** de patente de invención es proporcionar un método para el tratamiento de una enfermedad proliferativa o rechazo de trasplante agudo o crónico, el cual comprende administrar N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina y un agente antineoplásico.

Reivindicaciones 1 – 5: Una combinación que comprende a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina y b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo de agentes activos en microtúbulos como vinblastina y taxol.

El **problema planteado** en esta solicitud es la necesidad de una terapia combinada antiproliferativa y para el rechazo de trasplante agudo o crónico, que presente mayor efecto en comparación con la monoterapia que utiliza solamente uno de los componentes de la combinación.

Para **resolver este problema** técnico, la solicitud en estudio proporciona una combinación de N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina y un agente antineoplásico seleccionado del grupo de agentes activos en microtúbulos como vinblastina y taxol.

- *Clasificación Internacional de Patentes (IPC):* A61K31/506; A61P35/00; A61P37/06.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Título (artículo 28 D. 486)

El título de la invención es amplio, ya que el alcance de la solicitud esta relacionado con el grupo de antineoplásicos activos en agentes activos en microtúbulos como vinblastina y taxol.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Esta Oficina se permite señalar que dentro de las reivindicaciones se encontró falta de claridad debido a que:

- *Reivindicación 3:* La presente reivindicación incluye la opción de una composición farmacéutica. Sin embargo, no define las características esenciales de la misma, como sus componentes y cantidades. Adicionalmente, dicha composición farmacéutica, dependiente de la reivindicación 1, no se encuentra sustentada en el capítulo descriptivo.

El término “*combinación*” utilizado a través del capítulo reivindicatorio hace alusión a la utilización individual de los diferentes agentes activos de manera separada, secuencial o simultanea (ver folio 28 del capítulo descriptivo), lo cual es característico de la administración de medicamentos individuales dentro de un método de tratamiento. Por lo tanto, es necesario aclarar si el solicitante se refiere a una composición farmacéutica que contiene una combinación de agentes activos o a una combinación de los mismos en forma separada.

4. Determinación del Estado de la Técnica

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

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 2001/05/16

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose el siguiente documento más relevante:

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	Artículo *	In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents	1999/01/28
D2	WO0069467	COMBINED METHOD OF TRATMENT COMPRISING AN AROMATASE INHIBITOR AND A FURTHER BIOLOGICALY ACTIVE COMPOUND	2000/11/20

* Yasuhiko Kano, Miyuki Akutsu, Saburo Tsunoda, Hiroyuki Mano, Yuko Sato, Yoshio Honma, and Yusuke Furukawa. Blood, HEMATOPOIESIS, 1 April 2001, Vol. 97, No. 7, pp. 1999-2007.

Documento D1 folios 123 a 137, D2 folios 138 a 140.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

- **La Reivindicación 1** se refiere a una combinación que comprende a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina y b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo de agentes activos en microtúbulos.

La mencionada combinación ve afectada su novedad por el documento **D1**, que enseña los efectos de un inhibidor de tirosina quinasa como STI571, conocido como N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina en combinación con otros agentes anticancerígenos. En el mencionado documento se muestra la exposición de células al agente anticancerígeno **STI571** y a otros agentes anticancerígenos, simultáneamente por 5 a 7 días; y resalta lo ventajoso de utilizar dichas combinaciones para exhibir efectos citotóxicos contra la leucemias Ph⁺ (Folio 80). Entre los mencionados agentes anticancerígenos se encuentra la vincristina que es un agente activo en microtúbulos y en el folio 131 se describe como la **combinación de STI571 y vincristina** produce una interacción citotóxica con efecto supraaditivo y sinérgico.

Teniendo en cuenta que la combinación descrita en el documento **D1**, se superpone a la de la reivindicación 1, esta última no es novedosa, pues ya se conocía en el estado de la técnica, con anterioridad a la fecha de prioridad de la solicitud en estudio. Por consiguiente, las reivindicaciones dependientes 2 – 5,

también carecen de novedad. No obstante lo anterior, como en la reivindicación 4 se adiciona un elemento que no se contempla en la anterioridad **D1**, como lo es la presencia de los agente taxol y vinblastina, a continuación se procederá a evaluar el nivel inventivo de la misma.

5.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

- **Las Reivindicaciones 1 a 5** se refieren a una combinación que comprende a) N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina y b) un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo de agentes activos en microtúbulos como taxol y vinblastina (**Reivindicación 4**).

El nivel inventivo de dicha **combinación** se ve afectado por el siguiente documento más cercano encontrado en el Estado de la Técnica:

D1 que es el documento del Estado de la Técnica más próximo, enseña los efectos de un inhibidor de tirosina quinasa como STI571, conocido como N-{5-[4-(4-metil-piperazino-metil)-benzoilamido]-2-metilfenil}-4-(3-piridil-2-pirimidin-amina en combinación con otros agentes anticancerígenos. En el mencionado documento se muestra la exposición de células al agente anticancerígeno **STI571** y a otros agentes anticancerígenos, simultáneamente por 5 a 7 días; y resalta lo ventajoso de utilizar dichas combinaciones para exhibir efectos citotóxicos contra la leucemias Ph⁺ (Folio 123). Entre los mencionados agentes anticancerígenos se encuentra la vincristina que es un agente activo en microtúbulos y en el folio 123 se describe como la **combinación de STI571 y vincristina** produce una interacción citotóxica con efecto aditivo, antagónico y sinérgico (Folios 123 – 137).

La combinación reivindicada en la cláusula 4, específicamente se diferencia de **D1**, por la mención expresa de la vinblastina y el taxol como agentes quimioterapéuticos seleccionados del grupo de agentes activos en microtúbulos. Sin embargo, en **D1** se muestra la combinación del agente anticancerígeno **STI571** con un agente activo para microtúbulos como vincristina, lo cual puede sugerir al experto medio en la materia, combinar el **STI571** con otro agente activo en microtúbulos.

El efecto técnico conseguido por esta diferencia no se puede evidenciar, ya que no se reportan resultados de estudios comparativos que evidencien la ventaja de una composición que contenga la combinación: STI571 + vinblastina + taxol, reivindicada en la cláusula 4, frente a otras presentes en el estado de la técnica, como por ejemplo la que se muestra en **D1**.

El problema técnico objetivo de la solicitud es la necesidad de una terapia combinada antiproliferativa y para el rechazo de trasplante agudo o crónico, que presente mayor eficacia en comparación con la monoterapia.

D2 divulga en su capítulo descriptivo agentes activos de microtúbulos como compuestos de taxano y alcaloides de la vinca como vinblastina. De la misma manera, divulga como es una práctica común en quimioterapia, la combinación de fármacos antitumorales, ya que es generalmente más efectiva que el tratamiento con agentes individuales y como es un objetivo común, el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento para el cáncer de seno, lo cual incluye,

buscar combinaciones con eficacia incrementada, con menos efectos secundarios y menores niveles de dosificación del agente quimioterapéutico (Folios 138 – 140).

Teniendo en cuenta que en **D1** se describe una forma para solucionar el problema técnico, a saber, proporcionar combinaciones sinérgicas para desordenes proliferativos; el experto en la materia podría obtener la combinación reivindicada, al seleccionar el compuesto **STI571** y un agente antitumoral activo en microtúbulos - siguiendo las enseñanzas de **D1**-, como los compuestos de taxano y vinblastina divulgados en **D2**, motivado por la obtención de una combinación sinérgica eficaz, alternativa a la divulgada en la anterioridad **D1**.

Por otra parte, no se evidencia el salto tecnológico que pretende perseguir el solicitante al proveer la mencionada combinación sinérgica, ya que no se reportan resultados de un estudio comparativo de eficacia sinérgica para la composición farmacéutica que contenga la combinación de los agentes activos **STI571 + taxol + vinblastina**, juntos y por separado; frente a otras composiciones que contengan combinaciones de antitumorales existentes en el estado de la técnica. Adicionalmente, la sinergia la adición y la potenciación, son interacciones químicas esperadas entre dos sustancias químicas (*Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Mc Graw Hill Interamericana, Novena edición, 1996. Vol. 1, pág. 74*), más aun cuando se combinan compuestos con efectos farmacológicos similares como los reivindicados, tal como lo enseñan **D1** y **D2**. Por lo tanto, el efecto técnico pretendido por el solicitante no es inesperado.

Así las cosas, la reivindicación 1 y sus dependientes 2 a 5 no es inventiva.

6. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	Artículo científico	1 - 3 1 - 5	Novedad Nivel Inventivo
D2	WO0069467	1 - 5	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

_____ 10 OCT. 2008

CONCEPTO TECNICO No. 2687	EXAMINADOR TECNICO Código No.202071
----------------------------------	---