



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

Daniela.



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-25236

54. TITULO

TERAPIA PARA MELANOMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 38/19
38/21 ; A 61P 35/00.

71. SOLICITANTE

SCHERING CORPORATION.

Kenilworth, Estado de New Jersey, Estados

DOMICILIO

Unidos de América.

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

ABRIL 6, 2000

SS

SOLICITUD DE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO



00 25236

Radicacion : 00025236 00000000 Folios: 65
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:14:28
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SCHERING CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New Jersey

Dirección

Kenilworth

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

MARY ELLEN RYBAK, ESTHER HELEN ROSE.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

TERAPIA PARA MELANOMAS.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Abril 8, 1999

(31) No. Solicitud

09/288,366

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 38/19

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Folio 62

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica☒
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**☒
- Recibo de la tasa respectiva☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación☐
- Si se reivindica prioridad Andina:☐
- Copia de la primera solicitud☐
- Traducción oficial☐
- Si se reivindica prioridad Unionista:☐
- Copia certificada de la primera solicitud☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior☐
- Traducción simple☐
- (Título descriptivo☒
- Dibujos, planos necesarios☐
- Capítulo reivindicatorio☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato☒
- Tarjeta archivo temático según formato☒
- Extracto para publicación según formato☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms☐
- Otros Documentos☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 

NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá

T.P.No. 74.295

43

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 000171000 2

RECEIBO ORIGINAL DE CAJA : 13,255
FECHA : FEBRERO 22 DE 2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00025236 00000000
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:14:28
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 65

***** CONSIGNACION *****

CONSIGNANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTAS	CLAS. PA	Nº. PAGO	VAL. PAGO
ALIANZA ORGANIZACION	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	110 01001 0	00000001	20,173,000.00

***** C O N D E P O S I T O *****

CONSIGNANTE	CONCEPTO	TOTAL CONSIGNANTE
ALIANZA ORGANIZACION	1. TRAMITE DE PATENTE DE INVENCION	20,173,000.00
	TOTAL	20,173,000.00

RECEIBO DE CAJA AL PAGO AL EXPOSITIVO

RESPONSABLE: _____

RECIBO DE CAJA AL PAGO AL EXPOSITIVO: _____

TRADUCCION OFICIAL No. 754/99 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de diciembre de 1999 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SCHERING CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Marguerite Lacorte, Notario Público del Estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

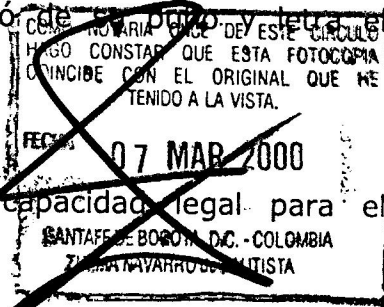
MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de septiembre de 1999, la suscrita Notario

DA FE

1. Que Carl W. Battle, mayor y domiciliado en 53 South Mountain Avenue, Maplewood, Nueva Jersey 07040 E.U.A., suscribió de su propio y libre albedrío el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de



45

Funcionario Debidamente Autorizado de la persona jurídica SCHERING CORPORATION.

4. Que la persona jurídica SCHERING CORPORATION, con sede en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033-0530, E.U.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Constitución, según ha sido modificado, fechado el 4 de abril de 1996

Certificado de Constitución Actualizado, registrado el 16 de junio de 1997

(Fdo.) Marguerite La Corte

Marguerite La Corte
Notario Público de Nueva Jersey
Mi comisión expira el 7 de octubre del 2003

(Sello notarial
en relieve)

EL SUSCRITO, TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, CERTIFICO POR EL PRESENTE QUE

MARGUERITE LA CORTE

la funcionaria cuyo nombre suscribe el certificado de reconocimiento, prueba o testimonio que acompaña el instrumento adjunto, era en el momento de tomar dicho

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA



reconocimiento, prueba o testimonio una NOTARIO PUBLICO, en y para el Estado de Nueva Jersey, debidamente comisionada y juramentada, y era, como tal, una funcionaria de dicho estado, debidamente autorizada por las leyes del mismo para tomar y certificarlo, así como para tomar y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que a sus actos oficiales se da y se debe dar plena fe y crédito.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente y estampado mi sello oficial en Trenton, a los 15 días del mes de octubre de 1999.

(Fdo.) Roland M. Machold

TESORERO

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION NO. 01016
DE MINJUSTICIA

No. 0021819-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Secretario de Estado del Estado de Nueva Jersey y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*

En testimonio de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de



Autenticaciones Asistente del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los cuatro días del mes de noviembre de 1999.

(Firmado) Strobe Talbott
Secretario de Estado Encargado

(Firmado) Patrick O. Hatchett
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

*** Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad**

Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 3365 de fecha 12 de noviembre de 1999 y legalización de la firma de la Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 426110 de fecha 10 de diciembre de 1999.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.



Maria Teresa Lara R.
María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia

COPIA PARA ONCE DE ESTE CIRCULO
HAJO CONSTAR QUE ESTA FOTOCopia
CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
ZULMA VARGAS GONZALEZ

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

341754
TERESA LAHO
SUA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DIC 13 A III-011

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

located in

2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or

LUZ HELENA VILLAMIL and/or

CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

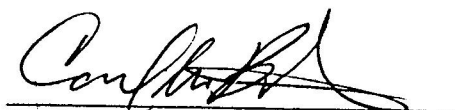
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Kenilworth, New Jersey, USA

On the 29th day of September

19 99


Carl W. Battle
Duly Authorized Officer

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en

2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o

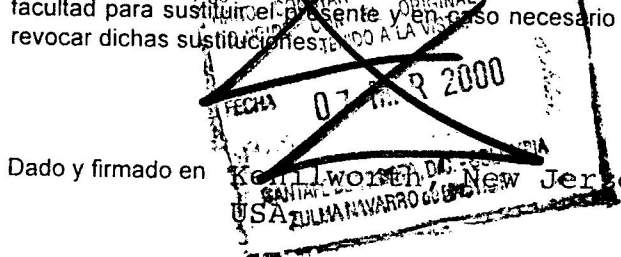
LUZ HELENA VILLAMIL y/o

CARLOS REINALDO OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

Solicitud de patente, fusiones, cambio de nombre, trasposos, solicitud y presentación de oposiciones, cambio de domicilio

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.



A los 29 días del mes de septiembre

1999.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

19

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

this 29th day of September

A los dias del mes de

99, the undersigned Notary

de 19, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

That **Carl W. Battle**

1. Que

of legal age and domiciled in

mayor y domiciliado en

53 South Mountain Avenue
Maplewood, New Jersey 07040, U.S.A.
set his hand on the foregoing document.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

That the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

That the grantor has executed the foregoing document as

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

Duly Authorized Officer

de la persona jurídica

of the juridical person

SCHERING CORPORATION

4. Que la persona jurídica

That it is a juridical person

SCHERING CORPORATION

Having its home office in

con sede en

2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate
purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y
que el acto para el cual se ha otorgado el poder está
comprendido entre los que constituyen su objeto social.

That the grantor has in fact he referred to authority and that his/her
representation is legal.

5. Que el otorgante tiene facultad de representación que
ostenta, y que esta es legal.

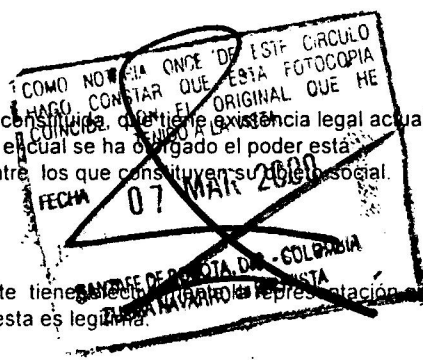
That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically,
giving their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation, as amended, dated
April 4, 1996

Certificate of Restated Incorporation, filed
June 16, 1997

Marguerite La Corte
Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

El Notario Público



10



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3365

EL CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatthet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Poder

Dado en Washington, D.C. a los doce (12) días del mes de Diciembre
mil novecientos noventa y nueve (1999).

Pagado Impuesto de Timbre 7=
Pagado Derecho Consular 15=
Total 22=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

[Signature]
CONSUELO SANCHEZ LORAN
FECHA 07 MAR 2000
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO de BOUTISTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

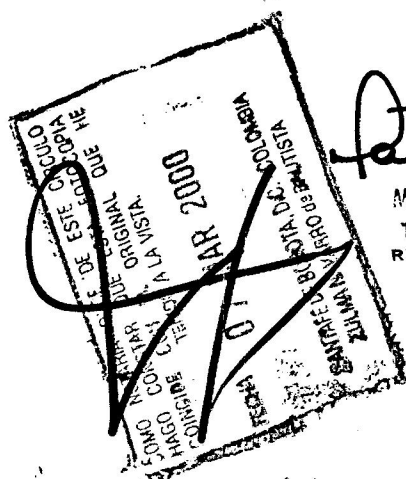
426110

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DEC 10 A 9: 22

JEFE DE LEGALIZACIONES
CALLE DE BOGOTA D.C.



fatresalana R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

154/99

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

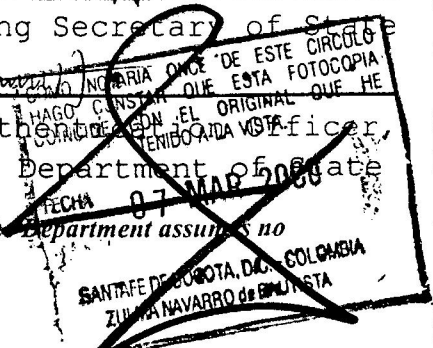
I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of New Jersey, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fourth day of November, 1999.

Strobe Talbott
 By *Rmk D. Navarro* Acting Secretary of State
 Assistant Authentication Officer,
 Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
 Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
 USC 2657; 22USC 2651a; 5 USC
 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
 1443(f); RULE 44 Federal Rules of
 Civil Procedure.

*For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility



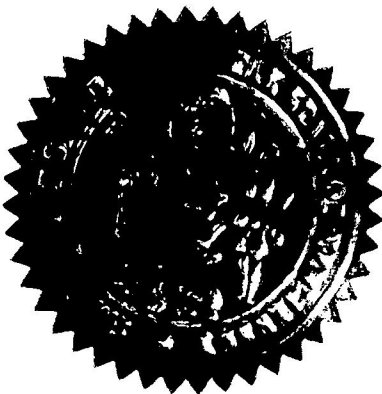
This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

12
I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

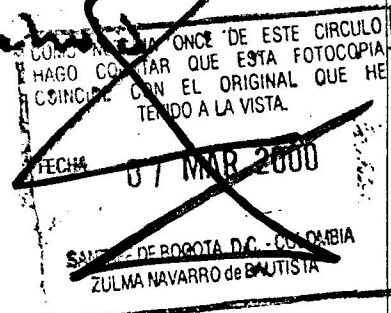
MARGUERITE LA CORTE

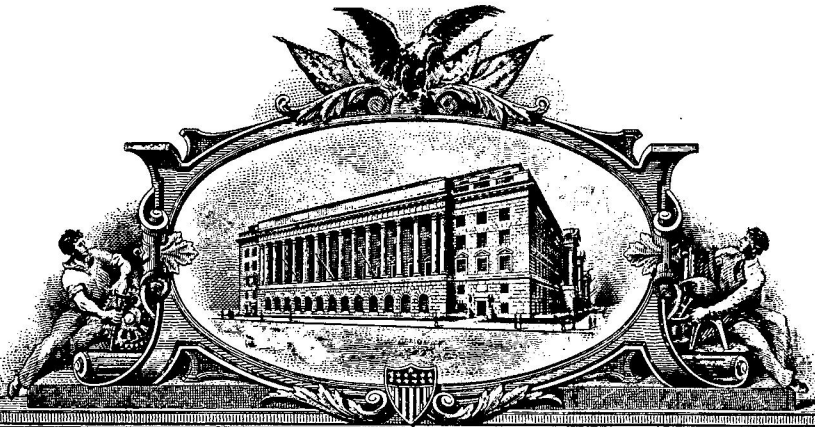
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
15TH DAY OF OCTOBER
A.D. 1999.



Roland M Machold
Roland M Machold
TREASURER





13

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

February 16, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 09/288,366

FILING DATE: April 08, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**

**H. L. JACKSON
Certifying Officer**

04/08/99
JC645 U.S. PTO

PATENT

Attorney Docket No OC01000

JC625 U.S. PTO
09/288366
04/08/99

Box Patent Application
ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
Washington, D.C. 20231

Sir:

Transmitted herewith for filing is the patent application, including a specification and claim(s), of:

First Named Inventor: Mary Ellen Rybak and Esther Helen Rose

Title: MELANOMA THERAPY

Also enclosed are items 1-6, as checked:

1. ☐ _____ sheets of drawing(s).
2. ☒ Declaration and Power of Attorney (2 pages, unsigned).
- a. ☐ Newly executed.
- b. ☐ Copy from a prior application (box no. 10 below also completed).
- (i). ☐ A signed statement is enclosed deleting inventor(s) named in the prior application.
- (ii). ☐ The entire disclosure of the prior application, from which a copy of the declaration is supplied, is considered as being part of the disclosure of the accompanying application and is hereby incorporated by reference therein.
3. ☐ A floppy disk, including the computer form of the Sequence Listing in the specification. The undersigned certifies that the computer form is equivalent in content to the Sequence Listing in the specification.
4. ☐ A preliminary amendment.
5. ☐ An information Disclosure Statement (PTO Form 1449) with copies of _____ cited documents.
6. ☐ _____
7. ☒ The filing fee is as follows, calculated after entry of any preliminary amendment:

For	Number Filed (1)	Number Extra (2)	Rate	Fee
Basic Fee				\$760.00
Total Claims	20- 20 =0	(0)	x \$18.00	\$0.00
Independent Claims	4- 3 =1	(1)	x \$78.00	\$78.00
Multiple Dependent Claims				\$0.00
			TOTAL FILING FEE	\$838.00

*If the difference in Col. 1 is less than zero, enter "0" in Col. 2.

15

8. ☒ The Commissioner is authorized to charge Deposit Account No. 19-0365 in the amount of the above Total Filing Fee. A duplicate of this form is enclosed for fee processing.
9. ☒ General Authorization. This paper constitutes a general authorization to the Commissioner, for any deficiency in the above Total Filing Fee and all fee requirements subsequent to the instant filing, to charge all fees for amendments, petitions, and any and all other papers to our Deposit Account 19-0365. This is not, however, an automatic authorization to charge our Deposit Account for the Issue Fee.
10. ☐ This application is a request for filing a ☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation -in-part of prior application Serial No.: _____ filed on _____


THOMAS D. HOFFMAN
Attorney for Applicants
Reg. No.: 28221
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Dept. K-6-1, 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Telephone: (908) 298-5037
Facsimile: (908) 298-5388

EXPRESS MAIL label no.: EL005884524US

Date of Deposit: April 8, 1999

Rev. 3/99 ss

16

PATENT CASE

OC01000

MELANOMA THERAPY

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to an improved therapy for treating patients having melanoma after definitive surgical removal of the lesions by administering a therapeutically effective dose of pegylated interferon-alfa for a time sufficient to increase progression-free survival time.

Melanoma incidence is increasing at a rate that exceeds all that for other solid tumors. Patients with primary melanoma of greater than 4 mm or metastatic melanoma involving regional lymph nodes possess a 50 to 90% mortality risk following surgical excision of the primary melanomas.

Recently, the Eastern Cooperative Oncology Group ("ECOG") published results of the use of interferon alfa-2b in patients with stage III cutaneous melanoma as adjuvant therapy following surgery for deep primary (T4) or regionally metastatic (N1) melanoma (Kirkwood, J.M., et al. J. Clin. Oncol., Vol 14: (1996) pages 4-17.) The interferon alfa-2b therapy used by ECOG involved an induction phase of 20 million IU of interferon alfa-2b per square meter of body surface area (m^2) administered intravenously ("IV") daily for five days every week for four weeks followed by maintenance interferon alfa therapy of 10 million IU/ m^2 administered subcutaneously ("SC") three times a week ("TIW") for 48 weeks. A significant improvement in median disease-free survival and overall survival were observed versus control (observation) despite dosage reductions or delays for toxicity in 50% of the patients during the IV induction therapy phase and in 48% of the patients in the SC maintenance phase. Hematologic, neurologic and constitutional toxicities

17

occurred among these patients requiring dose reduction or withdrawal from the interferon alfa therapy. Subject compliance with the dosage and dosage regimen during both phases is considered to be important to achieve maximum clinical benefit. Accordingly, there is a need for improved therapy for treating patients having melanoma with higher patient compliance.

Summary of the Invention

The present invention provides a method of treating a patient having melanoma which has been surgically removed, which comprises administering to such a patient a therapeutically effective dose of pegylated interferon alfa for a time period sufficient to increase the progression-free survival time.

The present invention also provides a method of treating a patient having cutaneous melanoma which has been surgically removed, which comprises administering to said patient an effective amount of pegylated interferon-alfa once a week for a time period sufficient to increase progression-free survival time.

The present invention further provides a method of treating a patient having cutaneous melanoma which has been surgically removed which comprises administering to such a patient about 3.0 micrograms/kg to about 9.0 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b once a week for a time period sufficient to increase progression-free survival time.

The present invention further provides a method comprising the step of marketing a therapeutically effective dose of interferon alfa for administration to a patient with melanoma within about 60 days of

18

surgery in a protocol extending for a time period of at least about 100 weeks.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides an improved method of treating patients with melanoma especially those in State IIB (lesions > 4mm, but without positive nodes) and Stage III (lesions > 4mm and node-positive) primary cutaneous melanoma, preferably after surgery for their State IIB or Stage III melanoma. The improved method provides a safer and more efficacious and tolerable adjuvant therapy treatment for melanoma by use of weekly injections of pegylated interferon. The melanoma patients treatable in accordance with the improved method of the present invention include those newly diagnosed with this disease who were free of disease ≤ 56 days post surgery but at high risk for systemic recurrence of the disease. The term "high risk patients" as used herein means those melanoma patients with lesions of Breslow thickness > 4mm as well as those patients with lesions of any Breslow thickness with primary or recurrent nodal involvement. Melanoma patients intolerant or resistant to interferon alfa therapy are also included. Treatment with pegylated interferon alfa in accordance with the present invention will continue for a minimum of about two years (about 100-104 weeks) and up to five years, unless there is clinical evidence of disease progression, unacceptable toxicity or the patient requests that the therapy be discontinued.

When the pegylated interferon-alfa administered is a pegylated interferon alfa-2b, the therapeutically effective amount of pegylated interferon alfa-2b administered is in the range of about 3.0 to about 9.0 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b administered once a week (QW), preferably in the range of about 4.5 to about 6.5 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b QW, more preferably in the range of about 5.5 to about 6.5 micrograms per kilogram

19

of pegylated interferon alfa-2b QW, and most preferably in the range of about 6.0 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b administered QW.

When the pegylated interferon-alfa administered is a pegylated interferon alfa-2a, the therapeutically effective amount of pegylated interferon alfa-2a administered is in the range of about 50 micrograms to about 500 micrograms once a week ("QW"), preferably about 200 micrograms to about 250 micrograms QW.

The term "pegylated interferon alfa" as used herein means polyethylene glycol modified conjugates of interferon alfa, preferably interferon alfa-2a and -2b. The preferred polyethylene-glycol-interferon alfa -2b conjugate is PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa 2b. The phrases "12,000 molecular weight polyethylene glycol conjugated interferon alpha" and "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" as used herein mean conjugates such as are prepared according to the methods of International Application No. WO 95/13090 and containing urethane linkages between the interferon alfa-2a or -2b amino groups and polyethylene glycol having an average molecular weight of 12000.

The preferred PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b is prepared by attaching a PEG polymer to the epsilon amino group of a lysine residue in the IFN alfa-2b molecule. A single PEG₁₂₀₀₀ molecule is conjugated to free amino groups on an IFN alfa-2b molecule via a urethane linkage. This conjugate is characterized by the molecular weight of PEG₁₂₀₀₀ attached. The PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b conjugate is formulated as a lyophilized powder for injection. The objective of conjugation of IFN alfa with PEG is to improve the delivery of the protein by significantly prolonging its plasma half-life, and thereby provide protracted activity of IFN alfa.

The term "interferon-alfa" as used herein means the family of highly homologous species-specific proteins that inhibit viral replication and cellular proliferation and modulate immune response. Typical suitable interferon-alfas include, but are not limited to, recombinant interferon alfa-2b such as Intron-A interferon available from Schering Corporation, Kenilworth, N.J., recombinant interferon alfa-2a such as Roferon interferon available from Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., recombinant interferon alpha-2C such as Berofer alpha 2 interferon available from Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferon alpha-n1, a purified blend of natural alfa interferons such as Sumiferon available from Sumitomo, Japan or as Wellferon interferon alpha-n1 (INS) available from the Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain, or a consensus alpha interferon such as those described in U.S. Patent Nos. 4,897,471 and 4,695,623 (especially Examples 7, 8 or 9 thereof) and the specific product available from Amgen, Inc., Newbury Park, CA, or interferon alfa-n3 a mixture of natural alfa interferons made by Interferon Sciences and available from the Purdue Frederick Co., Norwalk, CT., under the Alferon Tradename. The use of interferon alfa-2a or alfa-2b is preferred. Since interferon alpha-2b, among all interferons, has the broadest approval throughout the world for treating chronic hepatitis C infection, it is most preferred. The manufacture of interferon alpha-2b is described in U.S. Patent No. 4,530,901.

Other interferon alfa conjugates can be prepared by coupling an interferon alfa to a water-soluble polymer. A non-limiting list of such polymers include other polyalkylene oxide homopolymers such as polypropylene glycols, polyoxyethylenated polyols, copolymers thereof and block copolymers thereof. As an alternative to polyalkylene oxide-based polymers, effectively non-antigenic materials such as dextran, polyvinylpyrrolidones, polyacrylamides, polyvinyl alcohols, carbohydrate-based polymers and the like can be used. Such interferon alfa-polymer

conjugates are described in U.S. Patent No. 4,766,106, U.S. Patent No. 4,917,888, European Patent Application No. 0 236 987, European Patent Application Nos. 0 510 356 , 0 593 868 and 0 809 996 (pegylated interferon alfa-2a) and International Publication No. WO 95/13090.

Pharmaceutical composition of pegylated interferon alfa-suitable for parenteral administration may be formulated with a suitable buffer, e.g., Tris-HCl, acetate or phosphate such as dibasic sodium phosphate/monobasic sodium phosphate buffer, and pharmaceutically acceptable excipients (e.g., sucrose), carriers (e.g. human serum albumin), toxicity agents (e.g. NaCl), preservatives (e.g. thimerosol, cresol or benylalcohol), and surfactants(e.g. tween or polysorabates) in sterile water for injection. The pegylated interferon alfa-may be stored as lyophilized powders under a refrigeration at 2°-8°C. The reconstituted aqueous solutions are stable when stored between 2° and 8°C and used within 24 hours of reconstitution. See for example U.S. Patent Nos, 4,492,537; 5,762,923 and 5,766,582. The reconstituted aqueous solutions may also be stored in prefilled, multi-dose syringes such as those useful for delivery of drugs such as insulin. Typical suitable syringes include systems comprising a prefilled vial attached to a pen-type syringe such as the NOVOLET Novo Pen available from Novo Nordisk, as well as prefilled, pen-type syringes which allow easy self-injection by the user. Other syringe systems include a pen-type syringe comprising a glass cartridge containing a diluent and lyophilized pegylated interferon alfa powder in a separate compartment.

The term "patients having melanoma" as used herein means any patient having melanoma and includes treatment-naive patients as well as treatment-experienced patients as well as patients in the Stage IIB or Stage III cutaneous melanoma. All patients having melanoma are

22

preferably treated by wide excision of the primary melanoma lesion prior to initiation of the improved therapy of the present invention.

The term "treatment-naive patients" as used herein means patients with melanoma including newly-diagnosed melanoma patients who have never been treated with any chemotherapeutic drugs, e.g. dacarbazine ("DTIC") or immunotherapy, e.g., IL-2 as well as any interferon, including but not limited to interferon alfa, or pegylated interferon alfa. All treatment-naive patients having melanoma are preferably treated by wide excision of the primary melanoma lesion prior to initiation of the improved therapy of the present invention.

The term "treatment-experienced patients" as used herein means those patients who have initiated some form of chemotherapeutic drug, e.g., DTIC or immunotherapy including, but not limited to interferon-alfa, IL-2 and GM-CSF. All treatment-experienced patients having melanoma are preferably treated by wide excision of the primary melanoma lesion prior to initiation of the improved therapy of the present invention.

The term "primary cutaneous melanoma" as used herein means histologically proven primary cutaneous melanoma as defined by the current (1992) American Joint Committee on Cancer Staging Criteria ("AJCC"): in the AJCC Manual for Strategy of Cancer (4th edition) Philadelphia PA Lippincott Publishers 1992 and includes (a) node negative stage IIB disease with deep primary melanomas of Breslow depth more than 4 mm and (b) node positive stage III disease defined, as follows: (1) deep primary melanomas of Breslow depth more than 4 mm (designated CS1 PS1: T4N0M0); (2) primary melanomas of any tumor

23

stage in the presence of N1 regional lymph node metastasis detected at elective lymph node dissection with clinically inapparent regional lymph node metastasis (designated CS1 PS2: any TpN1M0); (3) clinically apparent N1 regional lymph node involvement synchronous with primary melanoma of T1-4 (designated CS2 PS2: any TcN1M0); and (4) regional lymph node recurrence at any interval after appropriate surgery for primary melanoma of any depth (designated CS2R: TxrN1M0 recurrent). Patients in groups 1 to 3 were required to enter this study within 56 days of first primary melanoma biopsy. Patients with regional nodal relapse in group 4 were required to enter this study within 42 days of lymphadenectomy.

All patients with stage III melanoma should be treated by wide excision of the primary melanoma lesion.

Patients with clinically positive nodes in the groin, axilla or neck should have a full lymphadenectomy to surgically remove these sites.

All surgery should be completed within 56 days prior to randomization into this clinical study.

The term "progression-free survival time" ("PFST") as used herein means the time from initiation of melanoma treatment in accordance with the present invention to the documentation of disease progression or recurrence by histological or cytological evidence

The progression-free survival time expected for melanoma patients treated in accordance with the method of this invention is at least about 4 years from initiation of the melanoma therapy of this invention; preferably the PFST is in the range of about 30 to about 43 months from initiation of the melanoma therapy of this invention.

24

The increase in the progression-free survival time expected for melanoma patients treated in accordance with the method of this invention is greater than about 1.0 years to about 1.5 years compared to control (observation).

The following criteria of treatment failure constitute the only acceptable evidence of disease recurrence or progression:

Lung/Liver:

Positive cytology or biopsy in the presence of a single new lesion or the appearance of multiple lesions consistent with metastatic disease.

Central Nervous System:

A positive brain CT or MRI scan or Cerebrospinal fluid (CSF) cytology.

Cutaneous, Subcutaneous and Lymph Node Recurrence:

Positive cytology or biopsy.

Bone and Other Organs:

Positive cytology or biopsy in the presence of a single new lesion or the appearance of multiple lesions consistent with metastatic disease identified by two different radiologic studies: i.e., positive gallium scan and contrast GI series or ultrasound, x-ray or CT of abdomen for abdominal disease.

The term "prohibited medications" as used herein includes the following:

- a) Other chemotherapy, hormonal, immunologic, biologic or radiation therapy.

25

- b) Colony stimulating factors including erythropoietin and G-CSF.
- c) Other investigational drugs.
- d) Chronic systemic corticosteroid therapy.

Melanoma patients treated in accordance with the method of the present invention should not receive any of the above-listed prohibited medications during the treatment period.

Pegylated interferon-alfa formulations are not effective when administered orally, so the preferred method of administering the pegylated interferon-alfa is parenterally, preferably by subcutaneous, IV, or IM, injection. Of course, other types of administration of both medicaments, as they become available are contemplated, such as by nasal spray, transdermally, by suppository, by sustained release dosage form, and by pulmonary inhalation. Any form of administration will work so long as the proper dosages are delivered without destroying the active ingredient.

The following Clinical Study Design may be used to treat melanoma patients in accordance with the method of the present invention. Many modifications of this Clinical Study Design protocol will be obvious to the skilled clinician, and the following Study Design should not be interpreted as limiting the scope of the method of this invention which is defined by the claims listed hereinafter.

Clinical Study Design

This is a Phase II/III randomized, controlled, multicenter, open-label study designed to assess the safety, efficacy, and impact on quality of life of PEG Intron (pegylated interferon alfa 2b i.e. PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa 2b and INTRON® A (interferon alfa 2b), which are each available

26

from Schering Corporation, Kenilworth, NJ, and the population pharmacokinetics of PEG Intron when given as adjuvant therapy in subjects with resected Stage III node-positive cutaneous melanoma. It is anticipated that approximately 450 subjects will be enrolled, with 225 subjects randomized to each treatment group.

Subjects will enter the study within 56 days of definitive surgery for their Stage III melanoma and will be randomized to one of the two treatment groups shown below. Definitive surgery includes wide surgical excision of the primary melanoma and lymphadenectomy of all clinically positive nodes in the groin, axilla and neck. All surgery should be complete at least 56 days prior to randomization.

Group A: INTRON® A

20 MIU/m²/day IV 5 days/week x 4 weeks, followed by 10 MIU/m² SC TIW x 48 weeks.

Induction Therapy: 20 MIU/m²/day IV 5 days a week for 4 weeks

All subjects randomized to Treatment Group A, will begin induction therapy with intravenous INTRON® A, 20 million international units/m²/day, 5 days/week for 4 weeks. Acetaminophen (500-1000 mg) may be given in the clinic 30 minutes prior to receiving the first dose of INTRON® A. Subjects should be observed for 2 hours after the first dose. Acetaminophen (500-650 mg PO q 4-6 hours) should be continued as needed, and should not exceed 3000 mg/day.

Maintenance Therapy: 10 MIU/m² SC TIW for 48 weeks.

27

After induction therapy, subjects will continue on maintenance therapy and receive INTRON® A, 10 million international units/m²/day, SC three times weekly for 48 weeks.

Group B: PEG Intron: PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b, 6.0 µg/kg, SC once weekly for 2 years.

Subjects randomized to treatment Group B will receive PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b, 6.0 µg/kg, SC once weekly for 2 years.

Acetaminophen (500-1000 mg) may be given in the clinic 30 minutes prior to receiving the first dose of PEG Intron. Subjects should be observed for 2 hours after the first dose. Acetaminophen (500-650 mg PO q 4-6 hours) should be continued as needed, and should not exceed 3000 mg/day.

Duration of Study and Visit Schedule

Treatment with either PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa 2b (about 104 weeks) or INTRON® A (52 weeks) will continue as scheduled unless there is evidenced of disease recurrence, unacceptable toxicity, or the subject requests that therapy be discontinued. Tolerability of the respective study treatment and quality of life will be assessed from clinical observation, routine laboratory testing, and quality of life assessments over the course of therapy. Following completion of therapy, subjects will continue to be followed for evidenced of disease recurrence and will complete quality of life assessments. If the melanoma recurs, further treatment will be at the discretion of the physician. All subjects will be followed for survival, regardless of when they discontinue therapy. Analyses of relapse-free and overall survival,

28

regardless of when they discontinue therapy. Analyses of relapse-free and overall survival will be event driven.

The duration of this study is based upon achieving a therapeutic response, and will be determined for each subject individually.

The study population will include male and female patients with cutaneous melanoma and will be included if they meet the following inclusion and exclusion criteria:

Subject Inclusion Criteria

A subject is eligible to participate in this study if he or she:

- a) Subjects must have histologically documented primary cutaneous melanoma meeting one of the following staging criteria:
 - Primary melanoma of any stage in the presence of N1 regional lymph node metastases detected at elective lymph node dissection or sentinel node biopsy, with clinically inapparent regional lymph node metastasis (any pTN₁M₀).
 - Clinically apparent N1 or N2a regional lymph node involvement synchronous with primary melanoma of T₁₋₄ (any pTrN_{1-2a}M₀).
 - Regional lymph node recurrence at any interval after appropriate surgery for primary melanoma of any depth (any pTrN_{1-2a}M₀).
- b) Subjects must have had all known disease completely resected with adequate surgical margins within 56 days prior to randomization into the study.
- c) Subjects must have an ECOG performance status of 0 or 1 as defined by Minna, J D, et al. "Cancer of the Lung" in DeVita V, et al. eds., Cancer: Principles and Practiced of Oncology, Lippincott, Philadelphia, PA 1989 at page 536.

29

- d) Subjects must be between 18-70 years old.
- e) Subjects must have adequate hepatic, renal and bone marrow function as defined by the following parameters obtained within 14 days prior to initiation of study treatment.
 - 1) Hematology:
 - White Blood count (WBC) $\geq 3,000$ cells/ μ L.
 - Hemoglobin concentration ≥ 9 g/dL.
 - 2) Renal and hepatic function:
 - Serum creatinine ≤ 2.0 mg/dL or calculated creatinine clearance of ≥ 50 mL/minute.
 - Serum bilirubin < 2 times the upper limit of normal (ULN), unless due to infiltration by disease.
 - AST/ALT (SGOT/SGPT) < 2 times ULN.
- f) has submitted a written voluntary informed consent before study entry, is willing to participate in this study and will complete all follow up assessments.

Subject Exclusion Criteria

A subject is not eligible to participate in this study if he or she:

- a) Subjects who have received any prior chemotherapy, immunotherapy hormonal or radiation therapy for melanoma.
- b) Subjects who have evidence of distant or non-regional lymph node metastases, in-transit metastases, or positive lymph nodes with an unknown primary.
- c) Subjects whose disease cannot be completely surgically resected because of gross extracapsular extension.

10

- d) Subjects who have previously received interferon- α for any reason. (Such patients however, are still considered treatable in accordance with the method of this invention but are only excluded from this registration study.)
- e) Subjects who have severe cardiovascular disease, i.e., arrhythmias requiring chronic treatment, congestive heart failure (NYHA Class III or IV) or symptomatic ischemic heart disease as defined by Bruce RA: "Evaluation of Functional Capacity and Exercise Tolerance of Cardiac Subjects" in Mod. Concepts Cardiovasc Dis 1956; 25-321.
- f) Subjects who have a history of neuropsychiatric disorder requiring hospitalization.
- g) Subjects with thyroid dysfunction not responsive to therapy.
- h) Subjects with uncontrolled diabetes mellitus.
- i) Subjects with a history of prior malignancy within the past 5 years other than surgically cured non-melanoma skin cancer or cervical carcinoma in situ.
- j) Subjects who have a history of seropositivity for HIV.
- k) Subjects who are pregnant, lactating, or of reproductive potential and not practicing an effective means of contraception.
- l) Subjects with active and/or uncontrolled infection, including active hepatitis.
- m) Subjects with a medical condition requiring chronic systemic corticosteroids.
- n) Subjects who are known to be actively abusing alcohol or drugs.
- o) Subjects who have received any experimental therapy within 30 days prior to randomization in this study.
- p) Subjects who have not recovered from the effects of recent surgery.

Subject Discontinuation Criteria

It is the right and duty of the clinical investigator to interrupt the treatment of any subject whose health or well being may be threatened by continuation in this study.

Subjects may be discontinued prior to completion of this study for any of the following reasons:

- a) Develops documented progression or recurrence of disease, as defined herein above.
- b) Has a clinically significant adverse event as determined by the Principal Investigator.
- c) Requests to be withdrawn from the study.
- d) Is unable to complete the study evaluations/visits because of unforeseen circumstances.
- e) Develops other conditions for which, in the investigator's opinion warrants withdrawal from the study
- f) Develops severe depression or any other psychiatric disorder requiring hospitalization.
- g) Experiences a serious allergic response to the study drug manifested by angioedema, bronchoconstriction or anaphylaxis.
- h) Receives treatment with a prohibited medication as indicated herein above.
- i) Experiences recurrent toxicities despite dose modifications as described herein below.

All subjects will be followed for survival, regardless of when they go off study. Subjects who discontinue for reasons other than recurrence of disease should also be followed for recurrence and survival.

Analysis of Primary and Secondary Endpoints

32

The primary endpoint will be progression-free survival (PFS) time, defined to be the time from randomization to progression or death. PFS will be assessed by clinical observation, with recurrence documented by appropriate radiographic and histologic methods, and confirmed by Independent Central Review.

The secondary endpoints will be overall survival, safety, quality of life, and population pharmacokinetics (PK). Safety and tolerability will be assessed from clinical observation and routine laboratory testing over the course of therapy. Health-Related Quality of Life (HQL) will be assessed from an HQL questionnaire.

Population pharmacokinetics will be assessed from periodic serum sampling in the PEG Intron group.

Subjects enrolled in Group A who are not able to tolerate the IV induction dose regimen despite dose modification, should stop the IV regimen but should not be discontinued from the study. After resolution of toxicity, they may enter the INTRON® A maintenance phase with the full maintenance dose.

What is claimed is:

1. A method of treating a patient having melanoma which has been surgically removed, which comprises administering to such a patient a therapeutically effective dose of pegylated interferon alfa for a time period sufficient to increase progression-free survival time.
2. The method of claim 1 wherein the pegylated interferon is pegylated interferon alfa-2a or pegylated interferon alfa-2b.
3. The method of claim 2 wherein the patient is a treatment-naive patient.
4. The method of claim 3 wherein the treatment-naive patient is one having newly diagnosed melanoma.
5. The method of claim 1 wherein the patient is treatment-experienced patient.
6. The method of claim 5 wherein the treatment experienced patient is intolerant to interferon alfa or resistant to interferon alfa.
7. The method of claim 1 wherein the time period is at least about 24 months.
8. The method of claim 1 wherein the pegylated interferon alfa administered after surgical excision of the primary melanoma.
9. The method of claim 1 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated interferon alfa-2b and the effective amount is in the range of about 3.0 micrograms/kg to 9.0 micrograms/kg administered once a week.

39

10. The method of claim 1 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated alfa-2a and the effective amount is in the range of about 200 microgram to 250 administered once a week.
 11. A method of treating a patient having cutaneous melanoma which has been surgically removed which comprises administering to said patient an effective amount of pegylated interferon-alfa once a week for a time period sufficient to increase progression-free survival time.
 12. The method of claim 11 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated interferon alfa-2b and the effective amount is in the range of about 3.0 micrograms/kg to 9.0 micrograms/kg administered once a week.
 13. The method of claim 11 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated alfa-2a and the effective amount is in the range of about 200 microgram to 250 administered once a week.
 14. The method of claim 11 wherein the time period is at least about 100 weeks.
 15. A method of treating a patient having cutaneous melanoma which comprises administering to such a patient about 3.0 micrograms/kg to about 9.0 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b once a week for a time period sufficient to increase the progression-free survival time.
 16. The method of claim 15 wherein the time period is about 100 weeks.
 17. The method of claim 15 wherein about 4.5 to about 6.5 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b is administered once a week.
-

- [illegible]

[illegible][illegible]

37

DECLARATION AND POWER OF
ATTORNEY FOR PATENT APPLICATION

Attorney's Docket No. OC01000

As a below-named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name;

I believe I am the original, first sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

MELANOMA THERAPY

the specification of which

☒ is attached hereto.

☐ was filed on _____ as Application Serial No. _____

and was amended on _____ (if applicable).

☐ was filed on _____ as PCT International Application No. _____

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a).

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, §119(a)-(d) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

Prior Foreign Application(s):

Priority Claimed

_____ (Number)	_____ (Country)	_____ (Day/Month/Year Filed)	_____ Yes or No
-------------------	--------------------	---------------------------------	--------------------

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §119(e) of any United States provisional application(s) listed below:

_____ (Application Number)	_____ (Filing Date)
-------------------------------	------------------------

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

_____ (Application Serial No.)	_____ (Filing Date)	_____ (Status – patented, pending, abandoned)
-----------------------------------	------------------------	--

Power of Attorney: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in Patent and Trademark Office connected therewith. (List name and registration number.)

Carl W. Battle Reg. No. 30731
 Edwin P. Ching Reg. No. 34090
 Eric S. Dicker Reg. No. 31699
 Norman C. Dulak Reg. No. 31608
 Cynthia L. Foulke Reg. No. 32364
 Robert A. Franks Reg. No. 28605
 James M. Gould Reg. No. 33702
 Richard J. Grochala Reg. No. 31518
 Thomas D. Hoffman Reg. No. 28221
 Henry C. Jeanette Reg. No. 30856
 Susan Lee Reg. No. 30653
 Anita W. Magatti Reg. No. 29825

Joseph T. Majka Reg. No. 30570
 Arthur Mann Reg. No. 35598
 Edward H. Mazer Reg. No. 27573
 Jaye P. McLaughlin Reg. No. 41211
 Sheela Mohan-Peterson Reg. No. 41201
 Richard B. Murphy Reg. No. 35296
 James R. Nelson Reg. No. 27929
 Immac J. Thampoe Reg. No. 36322
 Paul A. Thompson Reg. No. 35385
 Donald W. Wyatt Reg. No. 40,879
 Palaiyur S. Kalyanaraman Reg. No. 34,634

Send Correspondence to: THOMAS D. HOFFMAN Schering-Plough Corporation Patent Department, K-6-1, 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, New Jersey 07033-0530	Direct Telephone Calls to: Name: THOMAS D. HOFFMAN Telephone No.: (908) 298-5037 Facsimile No.: (908) 298-5388
---	--

FULL NAME OF 1ST OR SOLE INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	RYBAK	MARY	ELLEN
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	WARREN	NEW JERSEY	USA
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	5 CHESTERFIELD DRIVE	WARREN	NEW JERSEY 07059 USA

FULL NAME OF 2ND JOINT INVENTOR	FAMILY NAME	FIRST GIVEN NAME	SECOND GIVEN NAME
	ROSE	ESTHER	HELEN
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY	STATE OR FOREIGN COUNTRY	COUNTRY OF CITIZENSHIP
	WESTFIELD	NEW JERSEY	USA
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS	CITY	STATE & ZIP CODE/COUNTRY
	755 BELVIDERE AVE.	WESTFIELD	NEW JERSEY 07090 USA

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signature of First Inventor	Signature of Second Inventor
Date	Date

Mary Ellen Rybak

Esther Helen Rose

TERAPIA PARA MELANOMAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a terapia mejorada para tratar pacientes que tienen melanoma después de remoción quirúrgica definitiva de las lesiones mediante la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de interferon-alfa pegilada por un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión.

La incidencia de melanomas está creciendo a un ritmo que excede todos los de los otros tumores sólidos. Los pacientes con melanoma primario de más de 4 mm o con melanoma metastático que involucra nódulos linfáticos regionales, poseen un riesgo de mortalidad del 50 al 90 % a continuación de excisión quirúrgica de melanomas primarios.

Recientemente, el Eastern Cooperative Oncology Group ("ECOG") publicó los resultados del uso de interferon alfa-2b en pacientes con melanoma cutáneo de fase III como terapia quirúrgica coadyuvante para melanoma primario (T4) o regionalmente metastático (N1) (Kirkwood, J.M et al. J. Clin. Oncol., Vol 14 (1996) páginas 4-17). La terapia con interferon alfa-2b usada por ECOG involucraba una fase de inducción de 20 millones de UI de interferon alfa-2b por metro cuadrado de área superficial del cuerpo (m^2) administrada subcutáneamente ("SC") tres veces por semana ("TIW") durante 48 semanas. Se observó una mejora significativa en la supervivencia media libre de enfermedad y en la supervivencia en general versus control (observación) a pesar de la reducción de las dosis o demoras de toxicidad en 50 % de los pacientes durante la fase de terapia de inducción IV y en 48 % de los pacientes en la fase de mantenimiento SC. Ocurrieron toxicidades hematológicas, neurológicas y constitucionales entre estos pacientes que hicieron necesaria la reducción o interrupción de la terapia con interferon alfa. Sujeto a cumplimiento con la

40

dosificación y con el régimen de dosis durante ambas fases se considera que es importante lograr un beneficio clínico máximo. Por consiguiente, existe la necesidad de hallar una terapia mejorada para tratar pacientes que tienen melanoma con alto cumplimiento por parte del paciente.

Compendio de la Invención

La presente invención provee un método de tratamiento de un paciente que tienen melanoma que ha sido quirúrgicamente removido, que comprende administrar a dicho paciente una dosis terapéuticamente eficaz de interferon alfa pegilado por un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión.

La presente invención provee también un método de tratamiento de un paciente que tiene un melanoma cutáneo que ha sido quirúrgicamente removido, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de interferon-alfa pegilado una vez por semana durante un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión.

La presente invención provee además un método de tratamiento de un paciente que tiene melanoma cutáneo que ha sido quirúrgicamente removido, que comprende administrar a dicho paciente aproximadamente 3,0 microgramos/kg hasta aproximadamente 9,0 microgramos/kg de interferon alfa-2b pegilado una vez por semana por un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión. En realizaciones preferidas, se administran dosis semanales de 6,0 microgramos por kilogramo a un paciente durante ocho semanas, y se administran 3,0 microgramos por kilogramo o menos por semana a un paciente durante un período de cinco años menos las ocho semanas de dosis inicial. Si se administran dosis de menos de 3,0 microgramos por kilogramo

al paciente, preferiblemente las etapas de reducción de dosis son de 3,0 -2,0 -1,0 microgramos por kilogramo.

La presente invención provee un método que comprende la etapa de comercializar una dosis de interferon alfa terapéuticamente eficaz para la administración al paciente con melanoma, dentro de aproximadamente 60 días de cirugía en un protocolo que se extiende por un período de tiempo de por lo menos aproximadamente 100 semanas.

Descripción Detallada de la Invención

La presente invención provee un método mejorado de tratamiento de pacientes con melanoma especialmente aquellos con melanoma cutáneo primario de Estado IIB (lesiones de > de 4 mm, pero sin nódulos positivos) y de Etapa III (lesiones de > 4 mm y nódulo-positivos), preferiblemente después de cirugía para su melanoma de Estado IIB o Etapa III. El método mejorado provee una terapia de tratamiento coadyuvante más eficaz y más tolerable, para el tratamiento de melanomas mediante el uso de inyecciones semanales de interferon pegilado. Los pacientes con melanoma que son tratables de acuerdo con el método mejorado de la presente invención incluyen aquéllos a los cuales se les ha diagnosticado recientemente esta enfermedad que estaban libres de la enfermedad 56 días después de la cirugía pero con alto riesgo de recurrencia sistémica de la enfermedad. El término "pacientes de alto riesgo" tal como se usa aquí se refiere a aquellos pacientes que tienen melanomas con lesiones de un espesor Breslow de > 4 mm así como también aquellos pacientes con lesiones de cualquier espesor Breslow con involucración nodal primaria o recurrente. También están incluídos pacientes con melanomas intolerantes o resistentes a la terapia con interferon alfa. El tratamiento con interferon alfa pegilado de acuerdo

con la presente invención continuará durante un mínimo de aproximadamente dos años (aproximadamente 100-104 semanas) y hasta cinco años, a menos que exista evidencia clínica de la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o que el paciente requiera que se suspenda la terapia.

Cuando el interferon-alfa pegilado administrado es un interferon alfa-2b pegilado, la cantidad terapéuticamente eficaz de interferon alfa-2b pegilado administrada está en el rango de aproximadamente 3,0 hasta aproximadamente 9,0 microgramos por kilogramo de interferon alfa-2b pegilado administrados una vez por semana (QW), preferiblemente en el rango de aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 6,5 microgramos por kilogramo de interferon alfa-2b pegilado QW, más preferiblemente en el rango de aproximadamente 5,5 hasta aproximadamente 6,5 microgramos por kilogramo de interferon alfa-2b pegilado QW y más preferiblemente en el rango de aproximadamente 6,0 microgramos por kilogramo de interferon alfa-2b pegilado administrado QW.

En realizaciones preferidas, se administran dosis de 6,0 microgramos por kilogramo semanalmente a un paciente durante ocho semanas, y dosis de 3,0 microgramos por kilogramo o menos semanalmente al paciente por un período de cinco años menos las ocho semanas de la dosis inicial. Si se administran dosis de menos de 3,0 microgramos por kilogramo al paciente, preferiblemente las etapas de reducción de dosis son de 3,0 – 2,0 – 1,0 microgramos por kilogramo.

Cuando el interferon-alfa administrado es pegilado, la cantidad terapéuticamente eficaz de interferon alfa-2a pegilado administrada está en el rango de aproximadamente 50 microgramos hasta aproximadamente 500 microgramos una vez por semana ("QW"), preferiblemente aproximadamente 200 microgramos hasta aproximadamente 250 microgramos QW.

El término "interferon alfa pegilado" tal como se usa aquí se refiere a conjugados modificados de polietilen glicol de interferon alfa, preferiblemente

~~AA~~

interferon alfa-2a y -2b. El conjugado preferido de polietilen- glicol- interferon alfa -2b es PEG₁₂₀₀₀- interferon alfa 2b. Las frases " interferon alfa conjugado con polietilen glicol de un peso molecular de 12.000" y "PEG₁₂₀₀₀- IFN alfa" tal como se emplean aquí se refieren a conjugados tales como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud Internacional No. WO 95/13090 y que contienen enlaces uretano entre los grupos amino de interferon alfa-2a o -2b y polietilen glicol que tiene un peso molecular de 12000.

El PEG₁₂₀₀₀- IFN alfa-2b preferido se prepara mediante la adhesión del polímero PEG al grupo epsilon amino de un residuo lisina en la molécula IFN alfa-2b. Se conjuga una única molécula PEG₁₂₀₀₀ con los grupos amino libres en una molécula IFN alfa-2b a través de un enlace uretano. Este conjugado se caracteriza por el peso molecular del PEG₁₂₀₀₀ adherido. El conjugado PEG₁₂₀₀₀- IFN alfa-2b es formulado en forma de un polvo liofilizado para inyección. El objetivo de la conjugación del IFN alfa con PEG es el de mejorar la liberación de la proteína prolongando significativamente su vida media en el plasma y proporcionando de este modo la actividad prolongada del IFN alfa.

El término "interferon- alfa" tal como se usa aquí se refiere a la familia de proteínas específicas altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y que modulan la respuesta inmunitaria. Los interferones alfa típicos apropiados incluyen, pero no están limitados a, interferon alfa-2b recombinante tales como Intron-A interferon obtenible en Schering Corporation, Kenilworth, N. J., interferon alfa-2a recombinante tal como interferon Roferon obtenible en Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., interferon recombinante alfa- 2C tal como interferon alfa 2 Berofer obtenible en Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc. Ridgefield, CT., inteferon alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales tales como Sumiferon obtenible en Sumitomo, Japón o como Wellferon interferon alfa-n1 (INS) obtenible en Glaxo Wellcome Ltd.,

44
K

London, Gran Bretaña, o in inteferon alfa de consenso tal como los descritos en las patentes norteamericanas Nos. 4.897.471 y 4.695.623 (especialmente Ejemplos 7, 8 o 9 de los mismos) y el producto específico obtenible en Amgen Inc. Newbury Park, CA o el interferon alfa-n3 que es una mezcla de alfa interferones naturales preparados por Interferon Sciences y obtenible en Purdue Frederick Co., Norwalk, CT, bajo la marca Alferon. Se prefiere el uso de inteferon alfa-2a o alfa-2b. Debido al hecho de que el interferon alfa-2b, entre todos los interferones, tiene la más alta aceptación en todo el mundo para el tratamiento de la hepatitis crónica causada por infección de hepatitis C, es el interferon preferido. La manufactura del interferon alfa-2b ha sido descrita en la patente norteamericana No. 4.530.901.

Otros conjugados de interferon alfa pueden ser preparados mediante acoplamiento de un interferon alfa con un polímero soluble en agua. Una lista no limitativa de dichos polímeros incluyen otros homopolímeros de óxido de polialquileno tales como polipropilen glicoles, polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros en bloque de los mismos. Como alternativa para los polímeros a base de óxido de polialquileno, pueden usarse materiales efectivamente no antigénicos tales como dextrano, polivinil pirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes polivinílicos, polímeros a base de carbohidratos y similares. Dichos conjugados de interferon alfa-polímero han sido descritos en la patente norteamericana No. 4.766.106, patente norteamericana No. 4.917.888, solicitud de patente europea No. 0 236 987, Solicitudes de patente europea Nos. 0 150 356, 0 593 868 y 0 8099 996 (interferon alfa-2a pegilado) y la Publicación Internacional No. WO 95/13090.

La composición farmacéutica del interferon alfa pegilado apropiada para administración parenteral puede formularse con un buffer apropiado, por ejemplo Tris-HCl, acetato o fosfato tal como buffer de fosfato de sodio dibásico/ fosfato de

45
46

sodio monobásico y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sucrosa), portadores (por ejemplo, albúmina de suero humano), agentes de toxicidad (por ejemplo NaCl), preservadores (por ejemplo timerosol, cresol o alcohol benílico), y agentes tensoactivos (por ejemplo Tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferon alfa pegilado puede almacenarse como polvos liofilizados en un refrigerador a 2° - 8° C. Las soluciones acuosas reconstituídas son estables cuando son almacenadas entre 2° y 8 °C y cuando se usan dentro de las 24 horas de reconstitución. Ver por ejemplo, las patentes norteamericanas Nos. 4.492.537; 5.762.923 y 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas pueden ser almacenadas también en jeringas de multi dosis pre-llenadas, tales como las que son útiles para la administración de drogas tales como insulina. Las jeringas apropiadas típicas incluyen sistemas que comprenden un frasco pre-llenado adherido a una jeringa del tipo pluma tal como NOVOLET Novo Pen obtenible en Novo Nordisk, así como también jeringas de tipo pluma, pre-llenadas que permiten una fácil auto-inyección por parte del usuario. Otros sistemas de jeringas incluyen una jeringa de tipo pluma que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y un polvo de interferon alfa pegilado liofilizado en un compartimiento separado.

El término "pacientes que tienen melanoma" tal como se usa aquí se refiere a cualquier paciente que tiene melanoma e incluye pacientes nuevos al tratamiento como también pacientes que ya experimentaron el tratamiento, así como también pacientes en la Etapa IIB o Etapa III de melanoma cutáneo. Todos los pacientes que tienen melanoma son preferiblemente tratados con amplia excisión de la lesión de melanoma primario antes de la iniciación de la terapia mejorada de la presente invención.

El término "pacientes nuevos al tratamiento" tal como se lo usa aquí se refiere a pacientes con melanoma incluyendo los pacientes con melanoma

recientemente diagnosticado que nunca han sido sometidos a tratamiento con ninguna de las drogas quimioterapéuticas, por ejemplo decarbazina, ("DTIC") o inmunoterapia, por ejemplo IL-2 así como cualquier interferon, incluyendo pero sin limitarlo al interferon alfa, o al interferon alfa pegilado. Todos los pacientes nuevos al tratamiento que tienen melanoma se tratan preferiblemente con una amplia excisión de la lesión del melanoma primario antes de la iniciación de la terapia mejorada de la presente invención.

El término "pacientes que experimentaron tratamiento" tal como se emplea aquí se refiere a aquellos pacientes que han iniciado alguna forma de droga quimioterapéutica por ejemplo DTIC o inmunoterapia incluyendo, pero sin limitarlo a interferon alfa, IL- 2 ó GMCSF. Todos los pacientes que tenían melanoma y que habían experimentado tratamiento fueron tratados preferiblemente con amplia excisión de la lesión del melanoma primario antes de la iniciación de la terapia mejorada de la presente invención.

El término "melanoma primario cutáneo" tal como se usa aquí se refiere a melanoma cutáneo primario demostrado histológicamente tal como ha sido definido en 1991 en American Joint Committee on Cancer Staging Criteria ("AJCC"): en el AJCC Manual for Strategy of Cancer (4ª edición) Philadelphia PA Lippincott Publishers 1992 e incluye (a) enfermedad de etapa IIB negativa a los nódulos con profundos melanomas primarios de una profundidad Breslow de más de 4 mm (designados CS1 PS1 : T4NOMO); (2) melanomas primarios de cualquier etapa del tumor en presencia de metástasis de nódulo linfático regional N1 detectado en una disección de nódulo linfático electivo con metástasis de nódulo linfático regional clínicamente no aparente (designado CS1 PS2 : cualquier TpN1MO); (3) involucración nodal linfático regional N1 clínicamente aparente sincrónica con melanoma primario de T 1-4 (designado CS2 : cualquier TcN1MO); y (4) recurrencia nodal linfática regional en cualquier intervalo después

47

de cirugía apropiada para melanoma primario de cualquier profundidad (designado CS2R: T_{xr}N1MO recurrente). Se requirió que los pacientes en grupos 1 a 3 entraran en este estudio con 56 días de la primera biopsia de melanoma primario. Los pacientes con relapso nodal regional en el grupo 4 fueron solicitados para entrar a este estudio dentro de los 42 días de linfadenectomía.

Todos los pacientes con melanoma de etapa III deberían ser tratados con una amplia excisión de la lesión de melanoma primario.

Los pacientes con nódulos clínicamente positivos en la ingle, axila o cuello deberían someterse a una linfadenectomía completa para eliminar quirúrgicamente las citologías

Todas las cirugías deberían completarse dentro de los 56 días antes de la selección al azar para este estudio clínico.

El término "tiempo libre de progresión" ("PFST") tal como se usa aquí se refiere al tiempo desde la iniciación del tratamiento del melanoma de acuerdo con la presente invención hasta la documentación de la progresión o recurrencia de la enfermedad mediante evidencia histológica o citológica .

El tiempo de supervivencia libre de progresión esperado para los pacientes con melanoma tratados de acuerdo con el método de esta invención es de por lo menos aproximadamente 4 años desde la iniciación de la terapia para melanoma de esta invención; preferiblemente el PFST está en el rango de aproximadamente 30 hasta aproximadamente 43 meses desde la iniciación de la terapia para melanomas de esta invención.

El aumento del tiempo de supervivencia libre de progresión esperado para los pacientes con melanoma tratados de acuerdo con el método de esta invención es superior a aproximadamente 1,0 años hasta aproximadamente 1,5 años en comparación con el control (observación).

Los siguientes criterios de fallas del tratamiento constituyen la única evidencia aceptable de recurrencia o progresión de la enfermedad:

Pulmón / Hígado:

Citología o biopsia positiva en presencia de una sola lesión nueva o de la aparición de múltiples lesiones consistentes con la enfermedad metastática.

Sistema Nervioso Central:

Un escaneo MRI o CT de cerebro positivo o citología de fluido Cerebro espinal (CSF).

Recurrencia de Nódulos Cutánea, Sub- cutánea y Linfática:

Citología o biopsia positiva.

Huesos y Otros Organos :

Citología o biopsia positivas en presencia de una sola lesión nueva o la aparición de múltiples lesiones consistentes con la enfermedad metastática identificadas por dos estudios radiológicos diferentes, es decir, escaneo positivo con galio y serie GI de contraste o ultrasonido, rayos X o CT de abdomen para enfermedades abdominales.

El termino "medicaciones prohibidas" tal como se usa aquí incluye las siguientes:

- a) Otras quimioterapias, terapias hormonales, inmunológicas, biológicas o de radiación.
- b) Factores estimuladores de colonias incluyendo eritropoietina y G-CSF.
- c) Otras drogas investigacionales.
- d) Terapia con corticosteroides sistémicos crónicos.

Los pacientes con melanomas tratados de acuerdo con el método de la presente invención no deberían recibir ninguna de las medicaciones prohibidas previamente enumeradas durante el período de tratamiento.

Las formulaciones de interferon-alfa pegilado no son eficaces cuando se administran por vía oral, de manera que el método preferido de administración del interferon-alfa pegilado es por vía parenteral, preferiblemente por inyección subcutánea, IV, o IM. Naturalmente, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, a medida que sean asequibles, tal como por rocío nasal, vía transdérmica, con supositorios, por formas de dosificación liberada en forma sostenida, y por inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración será útil con la condición de administrar las dosis apropiadas sin destruir el ingrediente activo.

Puede usarse el siguiente Diseño de Estudio Clínico para tratar pacientes con melanoma de acuerdo con el método de la presente invención. Muchas de las modificaciones del protocolo de Diseño de Estudios Clínicos resultarán obvios para el médico experimentado, y el siguiente Diseño de Estudio no debe interpretarse como limitativo del alcance del método de la invención que se define mediante las reivindicaciones enumeradas a continuación.

Diseño de Estudio Clínico

Este es un estudio de Fase II/ III al azar, controlado, multicentral, de rótulo abierto diseñado para verificar la seguridad, eficacia e impacto sobre la calidad de vida de PEG Intron (interferon pegilado alfa 2b es decir PEG12000-interferon alfa 2b e INTRON ® A (interferon alfa 2b), siendo cada uno de ellos obtenible en Schering Corporation, Kenilworth, N.J, y los farmacocinéticos de población de PEG Intron cuando se administran como terapia coadyuvante en sujetos con

451 50

melanoma cutáneo positivo a los nódulos de Etapa III resecado. Se anticipa que se enrolarán aproximadamente 450 sujetos, con 225 sujetos designados al azar en cada grupo de tratamiento.

Los sujetos entrarán al estudio dentro de los 56 días de la cirugía definitiva para su melanoma de Etapa III y serán designados al azar para uno de los dos grupos de tratamiento que se muestran a continuación. La cirugía definitiva incluye amplia excisión quirúrgica del melanoma primario y linfadenectomía de todos los nódulos clínicamente positivos en la ingle, axila y cuello. Toda la cirugía debería completarse por lo menos 56 días antes de la designación al azar.

Grupo A: INTRON® A

20MIU /m²/ días IV 5 días/ semana x 4 semanas, seguido de 10 MIU/ m² SC TIW x 48 semanas.

Terapia de Inducción: 20 MIU/ m²/ día IV días por semana durante 4 semanas.

Todos los sujetos designados al azar al Grupo de Tratamiento A, comenzarán la terapia de inducción con INTRON® A intravenoso, 20 millones de unidades internacionales/ m²/ día, 5 días por semana durante 4 semanas. Puede administrarse acetaminofeno (500- 1000 mg) en la clínica 30 minutos antes de recibir la primera dosis de INTRON® A. Los sujetos deberían ser observados durante 2 horas después de la primera dosis. El acetaminofeno (500- 650 mg PO q 4-6 horas) debería seguir siendo administrado según fuera necesario y no debería exceder los 3000 mg/ día.

Terapia de Mantenimiento: 10MIU/ m² SC T/W durante 48 semanas.

51

Después de la terapia de inducción, los sujetos seguirán recibiendo terapia de mantenimiento y recibirán INTRON ® A 10 millones de unidades internacionales/ m²/ día, SC tres veces por semana durante 48 semanas.

Grupo B: PEG Intron: PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b, 6,0 µg/ kg, SC una vez por semana durante 2 años.

Todos los sujetos designados al azar al Grupo de Tratamiento B, recibirán PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b, 6,0 µg/ kg, SC una vez por semana durante 2 años. Puede administrarse acetaminofeno (500- 1000 mg) en la clínica 30 minutos antes de recibir la primera dosis de PEG Intron. Los sujetos deberían ser observados durante 2 horas después de la primera dosis. El acetaminofeno (500- 650 mg PO q 4-6 horas) debería seguir siendo administrado según fuera necesario y no deberían exceder los 3000 mg/ día.

Duración del Estudio y Programa de Visita

El tratamiento con PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b (aproximadamente 104 semanas) o INTRON ® A (52 semanas) continuará programado a menos que se evidencie recurrencia de la enfermedad, toxicidad inaceptable o que el sujeto requiere la interrupción de la terapia. La tolerabilidad del tratamiento del estudio respectivo y la calidad de vida se verificarán por observación clínica, ensayos rutinarios de laboratorio, y verificaciones de la calidad de vida en el curso de la terapia. Después de completar la terapia, los sujetos seguirán siendo observados para controlar la recurrencia de la enfermedad y completarán las verificaciones sobre la calidad de vida. Si se observa recurrencia del melanoma, el futuro tratamiento quedará a discreción del médico. Todos los sujetos serán controlados para la supervivencia, independientemente del momento en que interrumpen la

terapia. Los análisis libres de relapso y la supervivencia general, serán determinados por los acontecimientos.

La duración de este estudio se basa en lograr una respuesta terapéutica, y serán determinados para cada sujeto en forma individual.

La población sometida a estudio incluirá pacientes masculinos y femeninos con melanoma cutáneo y serán incluidos si cumplen con los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de Inclusión de Sujetos.

Un sujeto es elegible para participar en este estudio si él o ella:

- a) Los sujetos deben tener melanoma cutáneo primario histológicamente documentado que cumpla con uno de los siguientes criterios en cuanto a su estado:
 - Melanoma primario de cualquier etapa en presencia de metástasis de nódulo linfático regional N1 detectada por biopsia de nódulo centinela o disección de nódulo linfática electiva, con metástasis de nódulo linfática regional clínicamente no aparente (cualquier de pTN_1M_0).
 - Involucración nodular linfática regional N1 ó N2 sincrónica con melanoma primario de T_{1-4} (cualquiera de $pTrN_{1-2a}M_0$).
 - Recurrencia nodular linfática regional en cualquier intervalo después de cirugía apropiada para melanoma primario de cualquier profundidad (cualquier $pTrN_{1-2a}M_0$).
- b) Los sujetos deben tener todas las enfermedades conocidas completamente resecadas con márgenes quirúrgicos adecuados dentro de los 56 días antes de la asignación al azar dentro del estudio.

- c) Los sujetos deben tener status de comportamiento ECOG de 0 a 1 según ha sido definido por Minna, J D, et al. "Cancer of the Lung" en DeVita V, et al. eds., Cancer: Principles and Practices of Oncology, Lippincott, Philadelphia, PA 1989 en la página 536.
- d) Los sujetos deben tener una edad comprendida entre 18 – 70 años.
- e) Los sujetos deben tener funciones hepática, renal y de médula ósea adecuadas de acuerdo a lo definido por los siguientes parámetros obtenidos dentro de los 14 días antes de la iniciación del tratamiento de estudio.
 - 1) Hematología:
 - Recuento de glóbulos blancos (WBC) ≥ 3.000 células/ μ l.
 - Concentración de hemoglobina ≥ 9 g/ dl.
 - 2) Función hepática y renal:
 - Creatinina del suero $\leq 2,0$ g/ dl o clearance de creatinina calculado de ≥ 50 ml/ minuto.
 - Bilirrubina del suero < 2 veces el límite superior del normal (ULN), a menos que se deba a infiltración por enfermedad.
 - AST/ALT (SGOT/SGPT) < 2 veces ULN.
- f) haber presentado un consentimiento escrito informado voluntariamente y estar dispuestos a participar en este estudio y completar todas las verificaciones de seguimiento.

Criterios de Exclusión de sujetos

Un sujeto no es eligible para participar en este estudio si él o ella:

- a) Sujetos que han recibido cualquier quimioterapia, inmunoterapia hormonal o terapia de radiación previa para melanoma.
- b) Sujetos que han evidenciado metástasis nodulares linfáticas distantes o no regionales, metástasis en tránsito, o nódulos linfáticos positivos con una primaria desconocida.
- c) Sujetos cuya enfermedad no puede ser completamente quirúrgicamente resecada debido a la gran extensión extracapsular.
- d) Sujetos que han recibido previamente interferon- α por cualquier razón, (Dichos pacientes sin embargo, se consideran todavía tratables de acuerdo con el método de esta invención, pero son solamente excluidos de este estudio de registro.)
- e) Sujetos que tienen graves enfermedades cardiovasculares, es decir arritmias que requieren tratamiento crónico, fallas cardíacas congestivas (NYHA Clase III ó IV) o enfermedades cardíacas isquémicas sintomáticas tal como han sido definidas por Bruce RA: "Evaluation of Functional Capacity and Exercise Tolerance of Cardiac Subjects" en Mod. Concepts Cardiovasc Dis 1956; 25-321.
- f) Sujetos que tienen una historia de desórdenes neuropsiquiátricos que requieren hospitalización.
- g) Sujetos con disfunción de la tiroides que no responden a la terapia.
- h) Sujetos con diabetes mellitus no controlada.
- i) Sujetos con una historia de tumores malignos previos dentro de los últimos 5 años, distintos de cáncer de piel sin melanoma quirúrgicamente curados o carcinoma cervical in situ.
- j) Sujetos que tienen una historia de seropositividad para HIV.
- k) Sujetos con preñez, lactancia o con potencial reproductivo y que practican un medio eficaz de contracepción.

- l) Sujetos con infección activa y/o descontrolada, incluyendo hepatitis activa.
- m) Sujetos con un estado médico que requiere corticosteroides sistémicos crónicos.
- n) Sujetos que se sabe que son abusadores activos de alcohol o drogas.
- o) Sujetos que han recibido cualquier terapia experimental dentro de los 30 días antes de la designación al azar para este estudio.
- p) Sujetos que no se han recuperado de los efectos de una cirugía reciente.

Criterios de Suspensión de los Sujetos

Es derecho y deber del investigador clínico interrumpir el tratamiento de cualquier sujeto cuya salud o bienestar puedan estar amenazados por la continuación de este estudio.

El tratamiento de los sujetos puede ser suspendido antes de completar este estudio por cualquiera de las razones siguientes:

- a) Desarrollo de la progresión o recurrencia documentados de la enfermedad, tal como se definió anteriormente.
- b) Acontecimientos adversos clínicamente significativos determinados por el Investigador Principal.
- c) Requerimiento de interrupción del estudio.
- d) Incapacidad para completar las evaluaciones/visitas del estudio debido a circunstancias imprevisibles.
- e) Desarrollo de otras condiciones para las cuales, según la opinión del investigador autorizan la interrupción del estudio.
- f) Desarrollo de grave depresión o cualquier desorden psiquiátrico que requiera hospitalización.
- g) Experiencias de serias respuestas alérgicas a la droga del estudio, manifestadas por angioedema, broncoconstricción o anafilaxis.

SA 56

- h) Si ha recibido tratamiento con una medicación prohibida tal como se indicó anteriormente.
- i) Si experimentó toxicidades recurrentes a pesar de las modificaciones de la dosis tal como se describe a continuación.

Todos los sujetos serán controlados en lo que se refiere a la supervivencia, independientemente del momento en que salgan del estudio. Los sujetos que interrumpen por razones distintas de recurrencia de la enfermedad deberían ser también seguidos para determinar la recurrencia y la supervivencia.

Analisis de Puntos finales Primarios y Secundarios

El punto final primario será el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS), definido como el tiempo desde la designación al azar hasta la progresión o muerte. EIPFS será verificado por observación clínica, con recurrencia documentada por métodos radiográficos e histológicos apropiados, y será confirmado por Revisión Central Independiente.

Los puntos finales primarios serán el tiempo de supervivencia libre de progresión (PFS), definidos como el tiempo desde el momento de la asignación al azar hasta la progresión o muerte. El PFS será controlado por observación clínica, con la recurrencia documentada mediante los métodos radiográficos e histológicos apropiados, y será confirmada por Revisión Central Independiente.

Los puntos finales secundarios serán la supervivencia, seguridad, calidad de vida y farmacocinética (PD) de la población general. La seguridad y tolerabilidad serán verificadas por observación clínica y ensayos de laboratorio rutinarios en el curso de la terapia. La Calidad de Vida Relacionada con la Salud (HQL) será verificada a partir del cuestionario de HQL.

~~57~~ 57

La farmacocinética de la población será verificada a partir de muestreo periódico del suero en el grupo PEG Intron.

Los sujetos enrolados en el Grupo A que no son capaces de tolerar el régimen de dosis de inducción IV a pesar de la modificación de la dosis, deberían interrumpir el régimen IV pero no deberían interrumpir el estudio. Después de la resolución de la toxicidad, pueden entrar en una fase de mantenimiento de INTRON α A con mantenimiento total de la dosis.

5/1

REIVINDICACIONES:

1. Un método para el tratamiento de un paciente que tiene melanoma que ha sido removido quirúrgicamente, que comprende administrar a dicho paciente una dosis terapéuticamente eficaz de interferon alfa pegilado por un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión.
2. El método de la reivindicación 1 en el cual el interferon pegilado es interferon alfa-2a pegilado o interferon alfa-2b pegilado.
3. El método de la reivindicación 2 en el cual el paciente es un paciente nuevo al tratamiento.
4. El método de la reivindicación 3 en el cual el paciente nuevo al tratamiento es un paciente al que se le ha diagnosticado recientemente melanoma.
5. El método de la reivindicación 1 en el cual el paciente es un paciente que ha experimentado tratamiento.
6. El método de la reivindicación 5 en el cual el paciente que ha experimentado tratamiento es intolerante a interferon alfa o resistente a interferon alfa.
7. El método de la reivindicación 1, en el cual el período de tiempo es de por lo menos aproximadamente 24 meses.
8. El método de la reivindicación 1, en el cual el interferon alfa pegilado es administrado después de excisión quirúrgica del melanoma primario.
9. El método de la reivindicación 1 en el cual el interferon alfa pegilado es interferon alfa-2b pegilado y la cantidad eficaz está en el rango de aproximadamente 3,0 microgramos/kg a 9,0 microgramos/kg administrado una vez por semana.
10. El método de la reivindicación 1 en el cual el interferon alfa pegilado es alfa-2a pegilado y la cantidad eficaz está en el rango de aproximadamente 200 microgramos a 250 administrados una vez por semana.

11. Un método para tratar un paciente que tiene melanoma cutáneo que ha sido quirúrgicamente removido que comprende administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de interferon- alfa pegilado una vez por semana por un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión.

12. El método de la reivindicación 11 en el cual el inteferon alfa pegilado es interferon alfa-2b pegilado y la cantidad eficaz está en el rango de aproximadamente 3,0 microgramos/ kg a 9,0 microgramos/ kg administrados una vez por semana

13. El método de la reivindicación 11 en el cual el interferon alfa pegilado es alfa-2a pegilado y la cantidad eficaz está en el rango de aproximadamente 200 microgramos a 250 microgramos administrados una vez por semana.

14. El método de la reivindicación 11 en el cual el período de tiempo es de por lo menos 100 semanas.

15. Un método para tratar un paciente que tiene melanoma cutáneo que comprende administrar a dicho paciente aproximadamente 3,0 microgramos/ kg hasta aproximadamente 9,0 microgramos/ kg de interferon alfa pegilado una vez por semana por un período de tiempo suficiente para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión.

16. El método de la reivindicación 15 en el cual el período de tiempo es de aproximadamente 100 semanas.

17. El método de la reivindicación 15 en el cual aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 6,5 microgramos/ kg de interferon alfa-2b es administrado una vez por semana.

18. Un método que comprende la etapa de comercializar una dosis terapéuticamente eficaz de interferon alfa pegilado para la administración a un paciente con melanoma dentro de aproximadamente 60 días de cirugía en un

61 60

protocolo que se extiende por un período de tiempo de por lo menos aproximadamente 100 semanas.

19. El método de la reivindicación 18 en el cual el interferon alfa pegilado es interferon alfa-2b pegilado y la cantidad eficaz está en el rango de aproximadamente 3,0 microgramos/kg a 9,0 microgramos/kg administrados una vez por semana.

20. El método de la reivindicación 18 en el cual el interferon alfa pegilado es alfa-2a pegilado y la cantidad eficaz está en el rango de aproximadamente 200 microgramos a 250 microgramos administrados una vez por semana.

RESUMEN DE LA DESCRIPCION

Se describen métodos para tratar pacientes nuevos al tratamiento, así como también pacientes con experiencia en el tratamiento, que tienen melanoma, para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión que involucra la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de interferon-alfa pegilado, por ejemplo, interferon alfa-2b pegilado, así como también terapia coadyuvante para cirugía definitiva.



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00025236 00000000 Folios: 65
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:14:28
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Nombre e identificación del Solicitante ☒ []
- Nombre e identificación del Inventor ☒ []
- Título o nombre de la Invención ☒ []
- Descripción 42 []
- Reivindicaciones 59 []
- Resumen 62 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA ☒

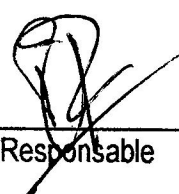
INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha: _____

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00 025.236⁶ (51) INT. CL. A 61 K 38/19
(22) FECHA DE PRESENTACION: 06-04-2000 (71) SOLICITANTE: SCHERING-CORPORATION
(30) PRIORIDAD:
(31) No. DE SOLICITUD: 09/288,366 (72) INVENTOR/ES : MARY ELLEN RYBAK, ESTHER HELEN ROSE.
(32) FECHA DE PRESENTACION: 08-04-99
(33) PAIS: US (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : TERAPIA PARA MELANOMAS.

(57) RESUMEN :

Se describen métodos para tratar pacientes nuevos al tratamiento, así como también pacientes con experiencia en el tratamiento, que tiene melanoma, para incrementar el tiempo de supervivencia libre de progresión que involucra la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de interferón-alfa pegilado, por ejemplo, interferón alfa-2b pegilado, así como también terapia coadyuvante para cirugía definitiva.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-07
1430

EXPEDIENTE 00-25236

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

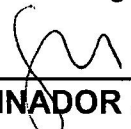
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI** ☐ **NO** ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI** ☐ **NO** ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar traducción del capítulo reivindicatorio, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 7 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-06-22
430.

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

972
00 025.236
A 61 K 38/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☐ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☐ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☐ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☐ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☐ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☐ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☐ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☐ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☐ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☐ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	972
EXPEDIENTE	00 025.236
IPC	A 61 K 38/19

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El extracto para publicación debe contener el resumen de lo más característico de la invención. Debe nombrar, p. ej., las reivindicaciones 1 y siguientes y decir en qué consiste el término interferón alfa peglado, para que sea clara la lectura para un tercero.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 22 del 2000
--	------------------------------------	---

67
70
2000-07-27
430.

EXPEDIENTE 00-25236

AUTO 1025

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

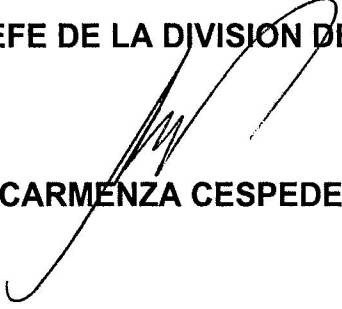
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 25 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 27 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA