



Organización CSA Ltda

# Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD

## PATENTE DE INVENCION

00-25239

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE  
CEJUNA RENAL

5. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 38/19

71. SOLICITANTE SCHERING CORPORATION

Kenilworth, Estado de New Jersey,

DOMICILIO Estados Unidos de America

74. APODERADO CARLOS R. OLARUE

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. ABRIL 6, 2000



00 25239

D/ .  
DE  
ON

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00025239 00000000

Folios: 58

Fecha (AMD): 2000-04-06 17:15:19

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)

ESTHER HELEN ROSE, MARY ELLEN RYBAK.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

### DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULA RENAL.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Abril 8, 1999

(31) No. Solicitud

09/288,359

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

2

Folio 55

ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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



# Industria y Comercio

## SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00025239 00000000

Fecha (AMD): 2000-04-06 17:15:19

Tramite : 002 PATENTES D

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 58

1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

RECEPCION DE DAZA : 13,254  
FECHA : FEBRERO 22 DE 2000

\*\*\* CONDICIONALES \*\*\*

| REPRESENTANTE           | TIPO DAZA    | DAZA         | CLASIFICACION | FECHA      | VALOR         | OTROS |
|-------------------------|--------------|--------------|---------------|------------|---------------|-------|
| ALBERTO GARCIA GONZALEZ | CONSIGNACION | DAZA POPULAR | 000000        | 2000-04-06 | 31,121,000.00 |       |

\*\*\* CONDICIONALES \*\*\*

| DAZA | REPRESENTANTE | CONSIGNACION | TOTAL         |
|------|---------------|--------------|---------------|
| 1    | DAZA DE 01    | CONSIGNACION | 31,121,000.00 |

| DAZA | REPRESENTANTE | CONSIGNACION | TOTAL         |
|------|---------------|--------------|---------------|
| 1    | DAZA DE 01    | CONSIGNACION | 31,121,000.00 |

DAZA DE 01 CONSIGNACION

REPRESENTANTE: \_\_\_\_\_

FECHA DE RECEPCION AL EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_

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.  
-----

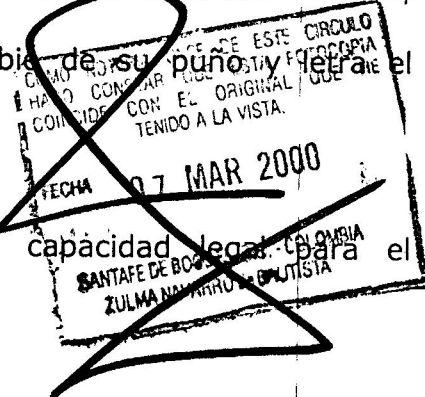
MARIA TERESA LARA R.  
TRADUCTORA OFICIAL  
RESOLUCION No. 01016  
DE MINJUSTICIA

#### 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 puño y letra 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



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

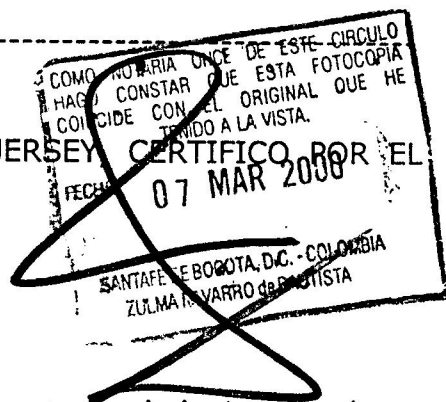
Marguerite La Corte  
Notario Público de Nueva Jersey  
Mi comisión expira el 7 de octubre del 2003

(Sello notarial  
en relieve)

EL SUSCRITO, TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY  
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



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

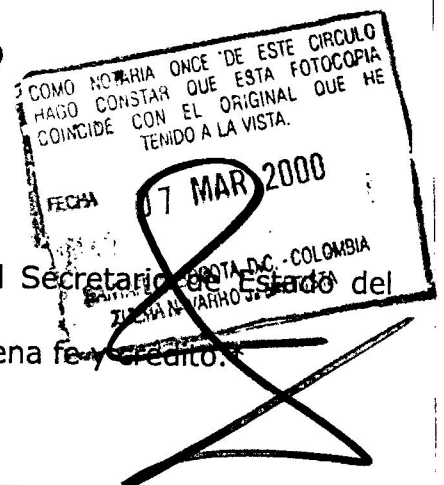
No. 0021819-1

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

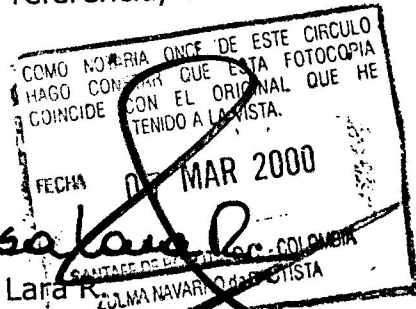
**\* Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad**

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.



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

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO  
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA  
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE  
TENDIDO A LA VISTA.  
01 MAR 2009  
SANTAFÉ DE BOYACÁ, D.C. - COLOMBIA  
ZULMA VILLARRO DE SANTISIA

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

341754  
TERESA LARA  
CUYA 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 BOYACÁ 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:

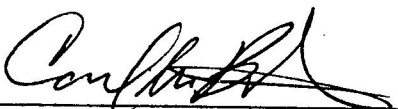
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

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

PODER

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, traspasos, 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 certificaciones, 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

1

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

29th day of September

A los dias del mes de

, the undersigned Notary

de 19 ,el suscrito Notario

**CERTIFIES**

**DA FE**

**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.

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

to 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.

to 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 juridica

**SCHERING CORPORATION**

of the juridical person

ridical person

4. Que la persona juridica

**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 otorga el poder esta  
comprendido entre los que constituyen su objeto social.

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

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que  
ostenta, y que esta es legitima.

to 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

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:

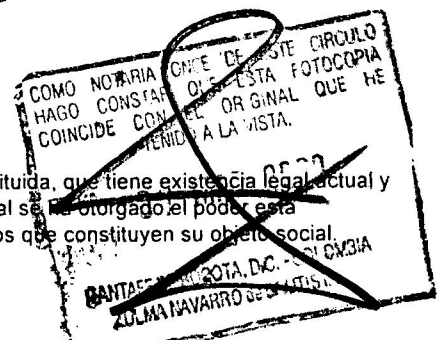
*Marguerite La Corte*

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

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. Hattner,  
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 Podar

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 DURAN  
Consul



MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

426110

CONSEJO  
Cuya firma aparece en el  
documento desempeña  
las funciones indicadas

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DEC 10 A 9:22

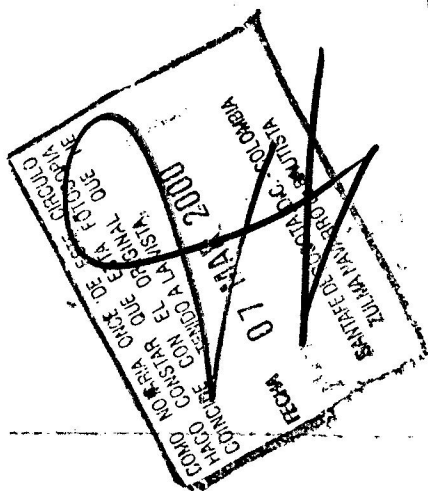
JEFE DE LEGALIZACIONES  
CANCILLERÍA DE BOGOTÁ D.C.



Maria Teresa Lara 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.\*

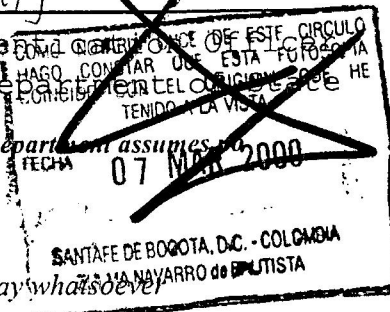
In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fourth day of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

*Strobe Talbott*  
 Acting Secretary of State  
 By *Rene J. [Signature]*

Assistant Authentication Officer

Issued pursuant to CHXIV, State of  
 Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22  
 USC 2657; 22 USC 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*



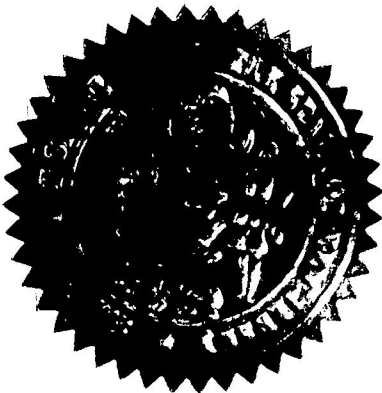
*This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever*

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

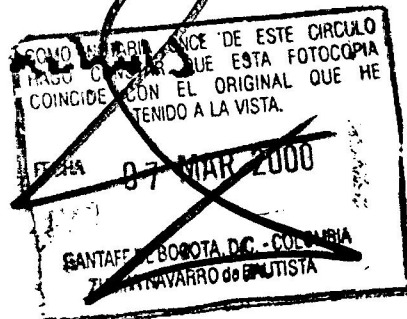
MARGUERITE LA CORTE

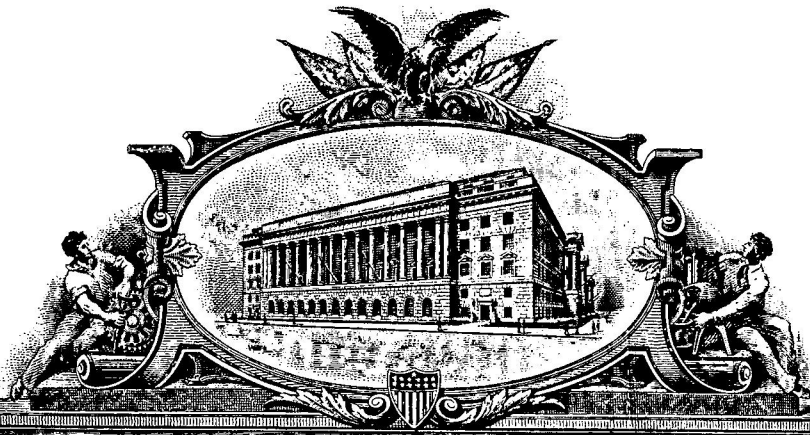
THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE  
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE  
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID  
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,  
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED  
AND SWORN AND WAS, AS 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





# 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 03, 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: 09/288,359**

**FILING DATE: April 08, 1999**



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

*H. Phillips*  
**H. PHILLIPS**  
**Certifying Officer**

3645 U.S. PTO  
04/08/99

PATENT

Attorney Docket No OCO999

A  
14

JC625 U.S. PTO  
09/288359  
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: Esther Helen Rose and Mary Ellen Rybak

Title: **RENAL CELL CARCINOMA TREATMENT**

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<br>(1) | Number Extra<br>(2) | Rate             | Fee      |
|---------------------------|---------------------|---------------------|------------------|----------|
| Basic Fee                 |                     |                     |                  | \$760.00 |
| Total Claims              | 20- 20 =0           | (0)                 | x \$18.00        | \$0.00   |
| Independent Claims        | 3- 3 =0             | (0)                 | x \$78.00        | \$0.00   |
| Multiple Dependent Claims |                     |                     |                  | \$0.00   |
|                           |                     |                     | TOTAL FILING FEE | \$760.00 |

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

11

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.: EL005882571US

Date of Deposit: April 8, 1999

Rev. 3/99 ss

553040 652 93260



16

PATENT CASE

OC0999

## RENAL CELL CARCINOMA TREATMENT

### BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to an improved therapy for treating patients having renal cell carcinoma ("RCC") by administering a therapeutically effective dose of pegylated interferon-alfa for a time sufficient to achieve at least a partial tumor response.

Metastatic renal cell carcinomas are generally resistant to chemotherapy, either with single agents or in combination. Greater success has been seen with immunotherapy, particularly with the use of interleukin-2 ("IL-2"). Therapy with high dose intravenous IL-2 has resulted in objective tumor responses in approximately 14% of patients, some with long durability. The administration of high dose IL-2 is associated with capillary leak syndrome, which results in hypotension and reduced organ perfusion which can be severe and sometimes fatal. These toxicities have generally inhibited the use of IL-2 to a highly selected group of patients administered by physicians with significant experience in its administration. The use of lower-dose and subcutaneously (SC) administered regimens of IL-2 alone or in combination with other biologic agents, including interferon- $\alpha$ , has been explored in an effort to develop a more broadly applicable therapy for this disease. For example, Atzpodien, J., et al. disclosed in J. Clin Oncol., 1995, Volume 13, pages 497-501 that the combination treatment of subcutaneous ("SC") administration and lower dose regimens of interferon alfa-2b and SC interleukin-2 to patients with progressive metastatic RCC produced tumor response with lower toxicity. It must be noted that the response rates are low and that injections of interferon

17

alfa-2b 5 million IU/m<sup>2</sup> three times a week ("TIW"), were required to achieve these results. In addition, interferon alfa-2b has many side effects that a substantial number of patients find unacceptable, and patient compliance with the TIW injections of interferon alfa-2b has become a problem. Accordingly, there is a need for an improved therapy for treating patients having RCC.

### Summary of the Invention

The present invention provides a method of treating a patient having renal cell carcinoma which comprises administering to such a patient a therapeutically effective dose of pegylated interferon alfa for a time period sufficient to effect at least a partial tumor response.

The present invention also provides a method of treating a patient having metastatic renal cell carcinoma which comprises administering to said patient an effective amount of pegylated interferon-alfa once a week for a time period sufficient to effect at least a partial tumor response.

The present invention further provides a method of treating a patient having metastatic renal cell carcinoma which comprises administering to such a patient about 4.5 micrograms/kg to about 9.0 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b once a week for a time period sufficient to effect at least a partial tumor response.

### Detailed Description of the Invention

The present invention provides an improved method of treating patients with RCC-especially those with metastatic RCC. The improved method provides a safer and more efficacious and tolerable treatment for RCC by use of weekly injections of pegylated interferon alfa alone or in

combination with immunotherapeutic agents such as IL-2 or fluorouracil (5-FU"). The RCC patients include those newly diagnosed with this disease as well as those patients intolerant or resistant to interferon alfa. Treatment with pegylated interferon alfa in accordance with the present invention will continue for a minimum of six months, and preferably for at least twelve months 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 4.5 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 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 PEG<sub>12000</sub>-interferon alfa 2b. The phrases "12,000 molecular weight polyethylene glycol conjugated interferon alpha" and

19

"PEG<sub>12000</sub>-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 PEG<sub>12000</sub>-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 PEG<sub>12000</sub> 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 PEG<sub>12000</sub> attached. The PEG<sub>12000</sub>-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 alfa-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 alfa-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 polysorbates) in sterile water for injection. The pegylated interferon alfa-may be stored as lyophilized powders under a refrigeration at 2°-8°C. The reconstituted

21

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 "tumor response" as used herein means a reduction or elimination of all measurable lesions.

The criteria for tumor response are based on the WHO Reporting Criteria [WHO Offset Publication, 48-World Health Organization, Geneva, Switzerland, (1979)]. Ideally, all uni-or bidimensionally measurable lesions should be measured at each assessment. When multiple lesions are present in any organ, such measurements may not be possible and, under such circumstances, up to 6 representative lesions should be selected, if available.

The term "complete response ("CR") as used herein means a complete disappearance of all clinically detectable malignant disease, determined by 2 observations not less than 4 weeks apart. A preliminary assessment may be made with two measurements.

The term "partial response" ("PR") as used herein in reference to (a) bidimensionally measurable disease means decrease by at least

09288259 040899

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

The term “progressive disease (“PD”) as used herein means a greater than or equal to about a 25% increase in the size of at least one bidimensionally (product of the largest perpendicular diameters) or unidimensionally measurable lesion or appearance of a new lesion. The occurrence of pleural effusion or ascites is also considered as progressive disease if this is substantiated by positive cytology. Pathological fracture or collapse of bone are not necessarily evidence of disease progression.

23

### Overall Subject Tumor Response

Determination of overall subject tumor response for uni- and bidimensionally measurable disease will be done according to the following table:

| <u>Overall Subject Tumor Response</u>                 |                                                        |                                       |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| <u>Response in Bidimensionally Measurable Disease</u> | <u>Response in Unidimensionally Measurable Disease</u> | <u>Overall Subject Tumor Response</u> |
| PD                                                    | Any                                                    | PD                                    |
| Any                                                   | PD                                                     | PD                                    |
| SD                                                    | SD or PR                                               | SD                                    |
| SD                                                    | CR                                                     | PR                                    |
| PR                                                    | SD or PR or CR                                         | PR                                    |
| CR                                                    | SD or PR                                               | PR                                    |
| CR                                                    | CR                                                     | CR                                    |

PD: Progressive Disease.

CR: Complete Response.

PR: Partial Response.

SD: Stable Disease

### **Evaluation of Response in the Presence of Non-Measurable Disease**

Non-measurable disease will not be used in the assessment of overall subject tumor response except in the following situations:

- Overall complete response:** if non-measurable disease is present, it should disappear completely. Otherwise, the subject cannot be considered as an "overall complete responder".
- Overall progression:** in case of a significant increase in the size of non-measurable disease or the appearance of a new lesion, the overall response will be progression.



The term "patients having renal cell carcinoma or "RCC" as used herein means any patient having RCC and includes treatment-naive patients as well as treatment-experienced patients as well as patients in the metastatic stage of RCC.

The term "treatment-naive patients" as used herein means patients with RCC-including newly-diagnosed RCC patients- who have never been treated with radiation therapy or any chemotherapy, e.g., fluorouracil ("5-FU") or hormonal therapy or immunotherapy, e.g. IL-2, as well as any interferon, including but not limited to interferon alfa, or pegylated interferon alfa.

The term "treatment-experienced patients" as used herein means those patients who have initiated some form of radiation therapy or hormonal therapy or chemotherapy including, but not limited to 5 FU, or immunotherapy including, but not limited to IL-2. Interleukin-2 is available under the PROLEUKIN® tradename from Chiron Corporation, Emeryville, CA 94608-3997. Fluorouracil or 5-FU is available as an injectable solution under the ADRUCIL® tradename from Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807-12665

The effective amount of IL-2 when used is in the range of about 5 to about 20 million international units ("IU") per square meter of body surface area ( $m^2$ ) three times per week ("TIW") administered subcutaneously. In a preferred embodiment of the method of the present invention, the dosage and dosage regimen for SC administration of IL-2 in combination with pegylated interferon alfa will be about 20 million IU/ $m^2$  TIW in the first week and every fourth week thereafter and about 5 million IU/ $m^2$  TIW in the subsequent weeks of treatment, e.g., weeks 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11 et seq.

25

The effective amount of 5-FU when used is in the range of about 12 mg/kg/day IV (not to exceed 800mg) for 5 days. If toxicity has not occurred, 6 mg/kg/day IV on days 7, 9, 11 and 13. For maintenance, if toxicity to the first course was minimal either repeat the course every 30 days or give 10 to 15 mg/kg (not to exceed 1 g) once a week, after recovery from the initial toxicity is complete. These doses may be reduced by the clinician depending upon the severity of the disease and the patient's condition and reaction to pegylated interferon alfa. A constant infusion with an implantable pump may be more effective and fewer toxic than periodic bolus injections.

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 RCC 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

In a preferred embodiment of the treatment method of the present invention, subjects with metastatic RCC will receive pegylated interferon alfa 2b, i.e., PEG<sub>12000</sub>-interferon alfa 2b at doses of 6.0 micrograms per kilogram by subcutaneous injection once a week .

### **Duration of Study and Visit Schedule**

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

Treatment with PEG Intron will continue for a minimum of 6 months unless there is evidence of disease progression, unacceptable toxicity, or the subject requests that therapy be discontinued. Tumor response will be assessed beginning at week 8 will be evaluated every 8 weeks thereafter during the first year of study treatment. Population pharmacokinetics will be conducted at various timepoints throughout the study. In addition, quality of life and overall survival data will be collected. Subjects who achieve a complete or partial tumor response by 6 months will continue treatment for another 6 months.

The following clinical protocol may be used to administer the RCC therapy of the present invention:

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

**THE UNIVERSITY OF CHICAGO**

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

- has histologically documented metastatic renal cell carcinoma.
- has an ECOG Performance Status of 0 or 1.
- is  $\geq 18$  and  $\leq 70$  years of age.
- has a life expectancy of  $>8$  weeks.
- has adequate end organ function (hepatic, renal, bone marrow, cardiac) as indicated by laboratory values below:
- 1) Hematology:
    - Absolute neutrophil count (ANC)  $\geq 3,000$  cells/ $\mu$ L.
    - Platelet count  $\geq 100,000$  cells/ $\mu$ L.
    - Hemoglobin concentration  $\geq 9$ g/dL.
  - 2) Renal and hepatic function:
    - Serum creatinine  $\leq 1.8$  mg/dL or calculated creatinine clearance of  $\geq 50$  mL/minute.
    - Serum bilirubin  $\leq 1.25$  times the upper limit of normal (ULN), unless due to infiltration by disease.
    - AST/ALT (SGOT/SGPT)  $\leq 1.25$  times ULN, unless due to infiltration by disease.
    - Negative HBs Ag.
  - 3) Normal plasma calcium.

- SECRET**

## Subject Exclusion Criteria

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

- a) has received any prior non-surgical treatment for RCC, including chemotherapy, adjuvant chemotherapy, immunotherapy, radiation therapy or hormonal therapy.
- b) has evidence of CNS metastases.
- c) has a known hypersensitivity to interferon- $\alpha$ .
- d) has severe cardiovascular disease i.e., arrhythmias requiring chronic treatment or congestive heart failure (NYHA classification III or IV)
- e) has a history of a neuropsychiatric disorder requiring hospitalization.
- f) has a history of seizure disorder.
- g) has thyroid dysfunction not responsive to therapy.
- h) has uncontrolled diabetes mellitus.
- i) has a life-threatening second active malignancy.
- j) has an ongoing active infection requiring antibiotics.
- k) requires chronic treatment with systemic corticosteroids.
- l) has a history of seropositivity for HIV.
- m) is pregnant, lactating or of child-bearing potential and not practicing an effective means of contraception.
- n) has active hepatitis.
- o) is known to be actively abusing alcohol or drugs.

29

- p) has received any experimental therapy within 30 days of enrollment into this study. and
- q) has not recovered from the effects of any 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.

A subject may be discontinued prior to completion of the study if he or she:

- a) has a clinically significant adverse event as determined by the Principal Investigator.
- b) requests to be withdrawn from the study.
- c) is unable to complete the study evaluations/visits because of unforeseen circumstances.
- d) develops other conditions for which, in the investigator's opinion, it is in the subject's best interest to be withdrawn from the study.
- e) develops severe depression or any other psychiatric disorder requiring hospitalization.
- f) experiences a serious allergic response to the study drug manifested by angioedema, bronchoconstriction or anaphylaxis.

### **Another Clinical Study Design**

In another preferred embodiment of the treatment method of the present invention, subjects with metastatic RCC will receive pegylated interferon alfa 2b, i.e., PEG<sub>12000</sub>-interferon alfa 2b at doses of 6.0 micrograms per kilogram by subcutaneous injection once a week in combination with SC administration of IL-2 in accordance with the following regimen: 20

30

million IU of IL-2/M<sup>2</sup> TIW in week 1 and every fourth week thereafter and 5 million IU of IL-2/M<sup>2</sup> TIW in weeks 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11 et seq.

### **Analysis of Primary and Secondary Endpoints**

The primary efficacy endpoint will be the tumor response at 6 months. The primary analysis will be the comparison of treatment groups with respect to the proportion of subjects with major tumor response at 6 months using the Cochran Mantel-Haenszel test adjusting for strata. Odds ratio and 95% confidence intervals for the odds ratio will be summarized.

The secondary endpoints of the study will be relapse-free survival at 3, 6 and 12 months, and overall survival. Relapse-free survival and overall survival will be analyzed using the log-rank statistic. Kaplan-Meier estimates of the survival curves will be provided. Hazard ratio and 95% confidence interval for the hazard ratio will be obtained using Cox's proportional hazards model.

SCANNED9

31

What is claimed is:

1. A method of treating a patient having renal cell carcinoma which comprises administering to such a patient a therapeutically effective dose of pegylated interferon alfa for a time period sufficient to effect at least a partial tumor response.
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 renal cell carcinoma.
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 3 months.
8. The method of claim 1 wherein the tumor response is a complete tumor response.
9. A method of treating a patient having metastatic renal cell carcinoma which comprises administering to said patient an effective amount of pegylated interferon-alfa once a week for a time period sufficient to effect at least a partial tumor response.
10. The method of claim 9 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated interferon alfa-2b and the effective amount is in the

0668040" 65.23230



2

range of about 4.5 micrograms/kg to about 9.0 micrograms/kg administered once a week.

11. The method of claim 9 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.
12. The method of claim 9 wherein the time period is at least 3 months.
13. The method of claim 9 wherein the time period is at least 6 months.
14. The method of claim 9 which further comprises administering an effective amount of fluorouracil.
15. A method of treating a patient having metastatic renal cell carcinoma which comprises administering to such a patient about 4.5 micro-grams/kg to about 9.0 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b once a week for a time period sufficient to effect at least a partial tumor response.
16. The method of claim 15 wherein the time period is at least 6 months.
17. The method of claim 15 wherein the time period is at least 12 months.
18. 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.
19. The method of claim 15 wherein a complete tumor response is effected.
20. The method of claim 15 which further comprises administering an effective amount of IL-2.

3

**ABSTRACT OF THE DISCLOSURE**

Methods for treating treatment-naive as well as treatment-experienced patients having RCC to achieve at least a partial tumor response involving administering a therapeutically effective amount of pegylated interferon-alfa, e.g. , pegylated interferon alfa-2b as monotherapy or in association with a therapeutically effective amount of IL-2 are disclosed.

09:29:09 04-03-99

24

DECLARATION AND POWER OF  
ATTORNEY FOR PATENT APPLICATION

Attorney's Docket No. OCO999

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:

"RENAL CELL CARCINOMA TREATMENT"

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        |
|-----------------------------------|---------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                   | 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     |

| FULL NAME OF 2ND JOINT 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 DR.  | WARREN                   | NEW JERSEY 07059 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                         |

Esther Helen Rose  
 Rev. 2/96 JHB

Mary Ellen Rybak

092255-04039

## TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CÉLULA RENAL

Esta invención se refiere a una terapia mejorada para tratar pacientes que tienen carcinoma de célula renal ("RCC") administrando una dosis terapéuticamente efectiva de interferón-alfa modificado con PEG durante un tiempo suficiente como para lograr al menos una respuesta parcial del tumor.

Los carcinomas de célula renal metastásicos generalmente son resistentes a la quimioterapia, tanto con agentes simples o combinados. Con la inmunoterapia se han logrado mayores éxitos, particularmente con el uso de interleucina-2 ("IL-2"). La terapia con IL-2 intravenosa de dosis elevada ha provocado respuestas tumorales de objetivo en aproximadamente el 14% de los pacientes, algunos con una duración prolongada. La administración de una dosis elevada de IL-2 está asociada con el síndrome de pérdida capilar, que provoca hipotensión y perfusión orgánica reducida que puede ser severa y a veces, fatal. Estas toxicidades generalmente han inhibido el uso de IL-2 en un grupo altamente seleccionado de pacientes, a los que se les administró la droga con el control de médicos experimentados en su administración. El uso de una dosis menor y regímenes subcutáneamente administrados (SC) de IL-2 solo, o combinado con otros agentes biológicos, incluyendo interferón- $\alpha$ , ha sido explorado en un esfuerzo por desarrollar una terapia más ampliamente aplicable para esta enfermedad. Por ejemplo, Atzpodien, J., et al describe en J. Clin Oncol., 1995, Volumen 13, páginas 497-501 que la combinación del tratamiento de administración subcutánea ("SC") y de regímenes de dosis menores de interferón alfa-2b y interleucina-2 SC a pacientes con RCC metastásico progresivo, producía respuesta tumoral con una menor toxicidad. Debe notarse que las velocidades de respuesta son bajas y que, se requieren para lograr estos resultados, inyecciones de interferón alfa-2b 5 millones IU/m<sup>2</sup> tres veces por semana ("TIW"). Además, el interferón alfa-2b tiene muchos efectos colaterales que una gran cantidad de

pacientes encuentran inaceptables, y se ha vuelto un problema la adaptación del paciente con las inyecciones de alfa-2b tres veces por semana. De acuerdo con esto, existe la necesidad de una terapia mejorada para tratar a los pacientes que tienen RCC.

#### Síntesis de la invención

La presente invención provee un método para tratar un paciente que tiene un carcinoma de célula renal que comprende administrar a este paciente, una dosis terapéuticamente efectiva de interferón alfa modificado con PEG durante un período suficiente como para obtener al menos una respuesta tumoral parcial.

La presente invención además provee un método para tratar un paciente que tiene carcinoma de célula renal metastásica que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón-alfa modificado con PEG una vez a la semana durante un período suficiente como para obtener al menos una respuesta tumoral parcial.

La presente invención además provee un método para tratar a un paciente que tiene un carcinoma de célula renal metastásico que comprende administrar a este paciente entre alrededor de 4,5 microgramos/kg y alrededor de 9,0 microgramos/kg de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana durante un período suficiente como para obtener al menos una respuesta tumoral parcial.

#### Descripción detallada de la invención

La presente invención provee un método mejorado para tratar pacientes con RCC especialmente aquellos con RCC metastásico. El método mejorado provee un tratamiento para RCC más seguro, más eficaz y tolerable por medio del uso de inyecciones semanales de interferón alfa modificado con PEG solo o en combinación con agentes inmunoterapéuticos como por ejemplo, IL-2 o fluorouracilo (5-FU). Los pacientes con RCC incluyen a los que recientemente se

les diagnosticó esta enfermedad, así como también incluyen a aquellos pacientes que no toleran o son resistentes al interferón alfa. El tratamiento con interferón alfa modificado con PEG de acuerdo con la presente invención, continuará durante un mínimo de seis meses, y preferentemente durante al menos doce meses a menos que exista evidencia clínica de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o el paciente pida discontinuar la terapia.

Cuando el interferón-alfa modificado con PEG administrado es interferón alfa-2b modificado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b modificado con PEG administrada está dentro de un rango entre alrededor de 4,5 y alrededor de 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG administrado una vez a la semana (QW), preferentemente dentro de un rango entre alrededor de 4,5 y alrededor de 6,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez por semana, más preferentemente dentro de un rango entre alrededor de 5,5 y alrededor de 6,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez por semana, y mejor aún, dentro de un rango de alrededor de 6,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez por semana.

Cuando el interferón-alfa modificado con PEG administrado es interferón alfa-2a modificado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva del interferón alfa-2a administrada está dentro de un rango entre alrededor de 50 microgramos y alrededor de 500 microgramos una vez a la semana, preferentemente entre alrededor de 200 microgramos y alrededor de 250 microgramos una vez a la semana.

El término "interferón alfa modificado con PEG" como se usa aquí se refiere a los conjugados polietilén glicol-modificados de interferón alfa, preferentemente interferón alfa-2a y -2b. El conjugado polietilén-glicol-interferón alfa-2b preferido es PEG<sub>12000</sub>-interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa conjugado con polietilén

glicol de 12.000 de peso molecular" y "PEG<sub>12000</sub>-IFN alfa" como se utiliza aquí, se refiere a los conjugados como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud Internacional Nr. WO 95/13090 y contienen enlaces de uretano entre los grupos interferón alfa-2a o 2b y el polietilén glicol que tiene un peso molecular de 12.000.

El PEG<sub>12000</sub>-interferón alfa-2b preferido se prepara enlazando un polímero PEG al grupo épsilon amino de un residuo de lisina en la molécula IFN alfa-2b. Una molécula PEG<sub>12000</sub> simple se conjuga con los grupos amino libres sobre una molécula IFN alfa-2b por medio de un enlace de uretano. Este conjugado está caracterizado por el peso molecular de PEG<sub>12000</sub> anexado. El conjugado PEG<sub>12000</sub>-IFN alfa-2b se formula como un polvo liofilizado para inyección. El objetivo de conjugación del IFN alfa con PEG es para mejorar la distribución de la proteína por medio de la prolongación significativa de la vida útil de plasma, y proporcionando así la actividad prolongada de IFN alfa.

El término "interferón alfa" como se usa aquí se refiere a la familia de proteínas específica de especies altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmunológica. Los interferón-alfas típicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, interferón alfa-2b recombinante como por ejemplo, interferón Intron-A comercializado por Schering Corporation, Kenilworth, N. J., interferón alfa-2 a recombinante como por ejemplo, interferón Roferon comercializado por Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., interferón alfa-2C recombinante como por ejemplo, interferón Berofor alfa 2 comercializado por Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales como por ejemplo, Sumiferon comercializado por Sumitomo, Japón o interferón alfa-n1 Wellferon (INS) comercializado por Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña, o un interferón alfa consensual como los descritos en la Patente estadounidense N° 4.897.471 y



la Patente estadounidense N° 4.695.623 (especialmente en los Ejemplos 7, 8 o 9) y el producto específico distribuido por Amgen Inc., Newbury Park, CA, o interferón alfa-n3 una mezcla de interferones alfa naturales preparados por Interferon Sciences y comercializados por Purdue Frederick Co., Norwalk, Ct, con el nombre comercial de Alferon. Se prefiere el uso de interferón alfa-2a o alfa-2b. Como el interferón alfa-2b, entre todos los interferones, tiene la más amplia aprobación mundial para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, es el más preferido. La fabricación del interferón alfa-2b se describe en la Patente estadounidense N° 4.530.901.

Otros conjugados de interferón alfa se pueden preparar enlazando un interferón alfa a un polímero soluble en agua. Una lista no limitantes de estos polímeros incluye a otros homopolímeros de óxido polialquileno como por ejemplo, polipropilén glicoles, polioles polioxietilenados, sus copolímeros y sus copolímeros de bloque. Como alternativa a los polímeros basados en polialquilén óxido, se pueden utilizar materiales efectivamente no-antigénicos como por ejemplo, dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes de polivinilo, polímeros basados en carbohidrato y similares. Estos conjugados de interferón alfa-polímero se describen en la Patente estadounidense N° 4.766.106, Patente estadounidense N° 4.917.888, Solicitud de Patente Europea N° 0.236.987, la Solicitud de Patente Europea N° 0.510.356, 0.593.868 y 0.809.996 (interferón alfa-2 a modificado con PEG) y la Publicación Internacional N° WO 95/13090.

La composición farmacéutica del interferón alfa modificado con PEG adecuado para la administración parenteral se puede formular con un regulador adecuado, por ejemplo, Tris-HCl, acetato o fosfato como por ejemplo, un regulador fosfato de sodio bibásico / fosfato de sodio monobásico, y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), portadores (por ejemplo, albúmina de suero humana), agentes para la toxicidad (por ejemplo, NaCl),

conservantes (por ejemplo, timerosol, cresol o benilalcohol), y surfactantes por ejemplo, Tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa modificado con PEG puede almacenarse como polvo liofilizado bajo refrigeración a 2-8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables cuando se almacenan a entre 2° y 8°C y se usan dentro de las 24 horas de reconstitución. Ver por ejemplo, la Patente estadounidense N° 4.492.537; la Patente estadounidense N° 5.762.923 y la Patente estadounidense N° 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también se pueden guardar en jeringas pre-llenadas multi-dosis como por ejemplo, aquellas útiles para distribuir drogas como por ejemplo, insulina. Las jeringas típicas adecuadas incluyen a los sistemas que comprenden un vial pre-llenado anexo a una jeringa tipo lápiz como por ejemplo, NOVOLET Novo Pen comercializado por Novo Nordisk, así como también jeringas tipo lápiz, pre-llenadas que permiten la auto-aplicación fácil por parte del usuario. Otros sistemas de jeringas incluyen a la jeringa tipo lápiz que comprende un cartucho que contiene un diluyente y polvo de interferón alfa modificado con PEG liofilizado en un compartimiento separado.

El término "respuesta tumoral" como se usa aquí se refiere a la reducción o eliminación de todas las lesiones mensurables.

El criterio para la respuesta tumoral está basado en el Criterio de Informe WHO [WHO FOCET Publication, 48-World Health Organization, Geneva, Switzerland, (1979)]. Idealmente, todas las lesiones mensurables uno o bidimensionales deben medirse en cada evaluación. Cuando existen múltiples lesiones en cualquier órgano, estas mediciones pueden no ser posibles y, bajo estas circunstancias, se deben seleccionar, si están disponibles, hasta 6 lesiones representativas.

El término "respuesta completa" ("CR") como se usa aquí se refiere a una completa desaparición de la enfermedad maligna clínicamente detectable,

determinada por medio de 2 observaciones a diferencia de no menos de 4 semanas. Se puede realizar una evaluación preliminar con dos mediciones.

El término "respuesta parcial" ("PR") como se usa aquí con respecto a (a) una enfermedad bidimensionalmente mensurable se refiere a la disminución en al menos alrededor del 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares mayores de todas las lesiones mensurables determinados por medio de 2 observaciones realizadas a no menos que 4 semanas de diferencia y (b) una enfermedad unidimensionalmente mensurable se refiere a una disminución de al menos alrededor de 50% en la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones determinadas por 2 observaciones a no menos de 4 semanas de diferencia. No es necesario que todas las lesiones hayan revertido para calificar como respuesta parcial, pero ninguna lesión debe haber progresado y no debe haber aparecido ninguna lesión nueva. Se debe obtener una evidencia serial del cambio apreciable documentada en copias de estudios radiográficos y éstas deben estar disponibles para la subsiguiente revisión. La evaluación debe ser objetiva.

El término "enfermedad estable" ("SD") como se usa aquí con respecto a (a) una enfermedad bidimensionalmente mensurable se refiere a menos que alrededor del 50 % de disminución o menos de alrededor del 25 % de aumento en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares mayores de todas las lesiones mensurables y (b) una enfermedad unidimensionalmente mensurable, se refiere a menos que alrededor del 50 % de disminución o menos que alrededor del 25 % de aumento en la suma de los diámetros de todas las lesiones. No deben haber aparecido lesiones nuevas.

El término "enfermedad progresiva ("PD")" como se usa aquí se refiere a un aumento mayor que o igual a alrededor del 25 % en el tamaño de al menos una lesión bidimensionalmente mensurable (el producto de los diámetros

44  
43

perpendiculares mayores) o unidimensionalmente mensurable o la aparición de una nueva lesión. La ocurrencia de derrame pleural o ascitis también se considera como enfermedad progresiva si está sustanciada por medio de una citología positiva. La fractura o colapso patológico de hueso no son, necesariamente, evidencia del progreso de la enfermedad.

Respuesta tumoral total del sujeto

La determinación de una respuesta tumoral total del sujeto para una enfermedad uni- y bidimensionalmente mensurable se realizará de acuerdo con la siguiente tabla:

| Respuesta tumoral total del sujeto                    |                                                         |                                    |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Respuesta en enfermedad bidimensionalmente mensurable | Respuesta en enfermedad uni-dimensionalmente mensurable | Respuesta tumoral total del sujeto |
| PD                                                    | Cualquiera                                              | PD                                 |
| Cualquiera                                            | PD                                                      | PD                                 |
| SD                                                    | SD o PR                                                 | SD                                 |
| SD                                                    | CR                                                      | PR                                 |
| PR                                                    | SD o PR o CR                                            | PR                                 |
| CR                                                    | SD o PR                                                 | PR                                 |
| CR                                                    | CR                                                      | CR                                 |

PD: enfermedad progresiva

CR: respuesta completa

PR : respuesta parcial

SD: enfermedad estable

**Evaluación de la respuesta ante la presencia de una enfermedad no mensurable**

La enfermedad no mensurable no se utilizará para la evaluación de la respuesta tumoral total del sujeto excepto en las siguientes situaciones:

~~12~~ 44

a) Respuesta total completa: si la enfermedad no mensurable está presente, debe desaparecer completamente. De otro modo, el sujeto no puede ser considerado como que "responde de manera completa total"

b) Progresión total: en el caso de un aumento significativo en el tamaño de la enfermedad no mensurable o del aspecto de una nueva lesión, la respuesta total será progresión.

El término "pacientes que tienen carcinoma de célula renal o "RCC"" como se usa aquí se refiere a cualquiera paciente que tiene RCC e incluye a los pacientes tratados por primera vez así como también a los pacientes que han experimentado el tratamiento en la etapa metastásica del RCC.

El término "pacientes tratados por primera vez" como se usa aquí se refiere a los pacientes con RCC incluyendo a los pacientes recientemente diagnosticados con RCC, que nunca han sido tratados con una terapia de radiación o cualquier quimioterapia, por ejemplo, fluorouracilo ("5-FU") o terapia hormonal o inmunoterapia, por ejemplo, IL-2, así como también cualquier interferón, incluyendo pero no limitándose al interferón alfa, o interferón alfa modificado con PEG.

El término "pacientes que experimentaron un tratamiento" como se usa aquí se refiere a aquellos pacientes que han iniciado alguna forma de terapia de radiación o terapia hormonal o quimioterapia incluyendo, pero no limitándose a 5 FU, o inmunoterapia que incluye pero no se limita a IL-2. La interleucina-2 se comercializa con el nombre comercial PROLEUKIN® de Chiron Corporation, Emeryville, CA 94608-3997. Fluorouracilo o 5-FU está disponible como solución inyectable con el nombre comercial ADRUCIL® de Pharmacia & Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807 – 12665.

La cantidad efectiva cuando se utiliza IL-2 está dentro de un rango entre alrededor de 5 y alrededor de 20 millones de unidades internacionales ("IU") por

X-45

metro cuadrado de área de superficie corporal ( $m^2$ ) tres veces por semana ("TIW") administrada subcutáneamente. En una realización preferida del método de la presente invención, la dosis y el régimen de dosificación para la administración SC de IL-2 combinada con interferón alfa modificado con PEG será de alrededor de 20 millones IU/ $m^2$  tres veces por semana la primer semana y cada cuatro semanas y, de alrededor de 5 millones IU/ $m^2$  tres veces por semana en las semanas subsiguientes del tratamiento, por ejemplo, las semanas 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11 y siguientes.

La cantidad efectiva de 5-FU cuando se utiliza está dentro de un rango entre alrededor de 12 mg/kg/día IV (no excediendo los 800 mg) durante 5 días. Si no se ha producido toxicidad, 6 mg/kg/día IV los días 7, 9, 11 y 13. Para mantenimiento, si la toxicidad en el primer tramo ha sido mínima repetir el tratamiento cada 30 días o de 10 a 15 mg/kg (no excediendo 1 g) una vez a la semana, hasta recuperarse de la toxicidad inicial. Estas dosis se pueden reducir dependiendo de la severidad de la enfermedad y de la condición del paciente y la reacción al interferón alfa modificado con PEG. Una infusión constante con una bomba que se implanta, puede ser más efectiva y menos tóxica que las inyecciones periódicas de bolo.

Las formulaciones de interferón-alfa modificado con PEG no son efectivas cuando se administran oralmente, por lo tanto, el método preferido para administrar el interferón-alfa modificado con PEG es parenteral, preferentemente subcutáneo, por inyección IV o IM. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, tal como se comercializan, por ejemplo, por medio de la pulverización nasal, transdérmicamente, por medio de supositorio, por medio de una forma de dosis de liberación retenida, y por medio de inhalación pulmonar. Cualquier forma de administración será adecuada en tanto las dosis adecuadas se distribuyan sin destruir el ingrediente activo.

~~27~~  
46

El siguiente Diseño de Estudio Clínico se puede utilizar para tratar pacientes con RCC de acuerdo con el método de la presente invención. Serán obvias muchas modificaciones de este protocolo de Diseño de Estudio Clínico para el clínico experimentado, y el siguiente Diseño de Estudio no se debe interpretar como limitante del método de esta invención que se define por medio de las reivindicaciones más adelante.

#### Diseño de Estudio Clínico

En una realización preferida del método de la presente invención, varios sujetos con RCC metastásico recibirán interferón alfa 2b modificado con PEG, es decir PEG<sub>12000</sub>-interferón alfa 2b en dosis de 6,0 microgramos por kilogramo por medio de una inyección subcutánea una vez a la semana.

#### Duración del Estudio y Esquema de Visitas

La duración de este estudio está basada en la respuestas terapéutica, y se determinará para cada sujeto de manera individual.

EL tratamiento con PEG Intrón continuará durante un mínimo de 6 meses amenos que exista evidencia de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o el sujeto pida discontinuar la terapia. La respuesta del tumor se clasificará comenzando en la semana 8, y se evaluará cada 8 semanas durante el primer año del tratamiento. Los farmacocinéticos de la población se llevarán a cabo en varios puntos del estudio. Además, se informará la calidad de vida y los datos de supervivencia totales. Los sujetos que lograron una respuesta tumoral completa o parcial en 6 meses continuarán con el tratamiento durante otros 6 meses.

Se puede utilizar el siguiente protocolo clínico para administrar la terapia RCC de la presente invención.

10  
47

La población del estudio incluirá a pacientes masculinos y femeninos con RCC metastásico y se incluirá si alcanzan los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión del sujeto

Un sujeto puede ser elegido para participar en este estudio si él o ella:

a) tiene un carcinoma de célula renal metastásico histológicamente documentado

b) tiene un Estado de Rendimiento ECOG de 0 o 1.

c) tiene entre  $\geq 18$  y  $\leq 70$  años

d) tiene una expectativa de vida de  $> 8$  semanas

e) tiene una función orgánica final adecuada (hepática, renal, médula ósea, cardíaca) indicada por los siguientes valores de laboratorio:

1) Hematología:

-recuento absoluto de neutrófilos (ANC)  $\geq 3.000$  células/ $\mu$ l

- Recuento de plaquetas  $\geq 100.000$  células/ $\mu$ l

-Concentración de hemoglobina  $\geq 9$  g/dL

2) Función renal y hepática:

-Creatinina en suero  $\geq 1,8$  mg/dL o evaluación de creatinina calculada de  $\geq 50$  ml/minuto

-bilirrubina en suero  $\geq 1,25$  veces el límite superior al normal (ULN), a menos por infiltración de la enfermedad

-AST/ALT (SGOT/SGPT)  $\geq 1,25$  veces ULN, a menos debido a infiltración por enfermedad

- HBs Ag negativo

3) Calcio en plasma normal



10X  
48

f) ha firmado su consentimiento por escrito de estar informado y ser voluntario antes de comenzar el estudio, queriendo participar en este estudio y completar todas las evaluaciones de seguimiento.

Criterios de exclusión del sujeto

Un sujeto no puede ser elegido para participar de este estudio si él o ella:

a) ha recibido cualquier tratamiento anterior no quirúrgico para RCC; incluyendo quimioterapia, quimioterapia adyuvante, inmunoterapia, terapia por radiación o terapia hormonal.

b) tiene evidencia de metástasis en CNS

c) tiene una hipersensibilidad conocida a interferón-alfa

d) tiene una enfermedad severa cardiovascular, es decir arritmias requiriendo un tratamiento crónico o un trastorno congestivo en corazón (Clasificación NYHA III o IV)

e) tiene una historia de un trastorno neuropsiquiátrico que requiere hospitalización

f) tiene una historia de ataques de apoplejía

g) tiene una disfunción tiroidea que no responde a la terapia

h) tiene diabetes mellitus no controlada

i) tiene una malignidad secundaria activa que amenaza su vida

j) tiene una infección activa que requiere antibióticos

d) requiere un tratamiento crónico con corticoesteroides sistémicos

l) tiene una historia de seropositividad para HIV

m) está embarazada, amamantando o en peligro de estar embarazada y no practica un medio efectivo de anticoncepción

n) tiene hepatitis activa

o) se sabe que abusa activamente de alcohol o drogas

60/49

p) ha recibido cualquier terapia experimental dentro de los 30 días del estudio y

q) no se ha recuperado de los efectos de cualquier cirugía reciente.

#### Criterios para discontinuar

El investigador clínico tiene el derecho y el deber de interrumpir el tratamiento de cualquier sujeto cuya salud o bienestar se vean amenazados por la continuación de este estudio.

Un sujeto puede discontinuar antes de completar el estudio si él o ella:

a) tiene un evento adverso clínicamente significativo determinado por el investigador principal.

b) requiere retirarse del estudio

c) es incapaz de completar las evaluaciones /visitas del estudio debido a circunstancias no previstas

d) desarrolla otras condiciones por las cuales, según la opinión del investigador, es mejor para el sujeto retirarse del estudio

e) sufre de una depresión severa o cualquier otro trastorno psiquiátrico que requiere hospitalización

f) experimenta una respuesta alérgica seria a la droga del estudio manifestada por angioedema, broncoconstricción o anafilaxis.

#### Otro Diseño del Estudio Clínico

En otra realización preferida del método de tratamiento de la presente invención, los sujetos con RCC metastásicos recibirán interferón alfa 2b modificado con PEG, es decir, PEG<sub>12000</sub>-interferón alfa 2b en dosis de 6 microgramos por kilogramo, por inyección subcutánea una vez a la semana en combinación con la administración SC de IL-2 de acuerdo con el régimen siguiente: 20 millones de IU de IL-2/m<sup>2</sup> en la semana 1 y cada cuatro semanas y 5 millones IU de IL-2/m<sup>2</sup> en las semanas 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y siguientes.

X 50

### Análisis de puntos finales primarios y secundarios

El punto final de eficacia primaria será la respuesta del tumor en 6 meses. El análisis primario será de comparación de los grupos de tratamiento con respecto a la porción de sujetos con mayor respuesta del tumor en 6 meses usando la prueba Cochran Mantel-Haenszel ajustada para los estratos.

Se sintetizará la relación de diferencias y los intervalos del 95 % de seguridad para la relación de riesgos.

Los puntos finales secundarios del estudio serán sobre vida no recidiva en los meses 3, 6 y 12, y sobre vida total. La sobre vida no recidiva y sobrevida total se analizará usando la estadística de rango log. Se proporcionarán los estimativos Kaplan-Meier de las curvas de sobre vida. Se obtendrá la relación de riesgo y el intervalo de 95 % de seguridad para la relación de riesgo usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

A  
51REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar un paciente que tiene carcinoma de célula renal que comprende administrar a dicho paciente una dosis terapéuticamente efectiva de interferón alfa modificado con PEG durante un período de tiempo suficiente como para lograr al menos una respuesta tumoral parcial.

2. El método de la Reivindicación 1 donde el interferón modificado con PEG es interferón alfa-2 a modificado con PEG o interferón alfa-2b modificado con PEG.

3. El método de la Reivindicación 2 donde el paciente es un paciente que no ha sido tratado.

4. El método de la Reivindicación 3 donde el paciente que no ha sido tratado tiene un carcinoma de célula renal recientemente diagnosticado.

5. El método de la Reivindicación 1 donde el paciente ya ha experimentado un tratamiento.

6. El método de la Reivindicación 5 donde el paciente que experimentó el tratamiento no tolera el interferón alfa o es resistente al interferón alfa.

7. El método de la Reivindicación 1 donde el período de tiempo es de al menos 3 meses.

8. El método de la Reivindicación 1 donde la respuesta del tumor es una respuesta tumoral completa.

9. Un método para tratar a un paciente que tiene carcinoma de célula renal metastásica que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de interferón-alfa modificado con PEG una vez a la semana durante un período suficiente como para lograr al menos una respuesta tumoral parcial.

10. El método de la Reivindicación 9 donde el interferón alfa modificado con PEG es interferón alfa-2b modificado con PEG y la cantidad efectiva está dentro

3/52

de un rango entre alrededor de 4,5 microgramos /kg y alrededor de 9,0 microgramos /kg administrados una vez a la semana.

11. El método de la Reivindicación 9 donde el interferón alfa modificado con PEG es interferón alfa-2 a modificado con PEG y la cantidad efectiva está dentro de un rango entre alrededor de 200 microgramos y 250 administrados una vez a la semana.

12. El método de la Reivindicación 9 donde el período de tiempo es de al menos 3 meses.

13. El método de la Reivindicación 9 donde el período de tiempo es de al menos 6 meses.

14. El método de la Reivindicación 9 que además comprende administrar una cantidad efectiva de fluorouracilo.

15. Un método para tratar un paciente que tiene un carcinoma de célula renal metastásico que comprende administrar a este paciente alrededor de 4,5 microgramos/kg y alrededor de 9,0 microgramos/kg de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana durante período suficiente para obtener al menos una respuesta tumoral parcial.

16. El método de la Reivindicación 15 donde el período de tiempo es de al menos 6 meses.

17. El método de la Reivindicación 15 donde el período de tiempo es de al menos 12 meses.

18. El método de la Reivindicación 15 donde se administran entre alrededor de 4,5 y alrededor de 6,5 microgramos/kg de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana.

19. El método de la Reivindicación 15 donde se logra una respuesta completa del tumor.

~~53~~

20. El método de la Reivindicación 15 que además comprende administrar una cantidad efectiva de IL-2.

✓ 54

## RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

Se describen los métodos para tratar pacientes por primera vez y pacientes que experimentaron algún tratamiento que sufren de RCC para lograr al menos una respuesta parcial del tumor que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón-alfa modificado con PEG, por ejemplo, interferón alfa 2b modificado con PEG como mono-terapia o asociado con una cantidad terapéuticamente efectiva de IL-2.

Nota

los folios

56 Tarjeta archivo propietarios

57 " " temático

58 Extracto para publicación,

fueron retirados para los efectos respectivos.

Junio 23, 2000



59.  
55



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADI**

Radicacion : 00025239 00000000      Folios: 58  
Fecha (AMD): 2000-04-06 17:15:19  
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 33 ☐
- ☒ Reivindicaciones 52 ☐
- ☒ Resumen 55 ☐
- ☒ Comprobante de Pago 3 ☐

COMPLETA ☒

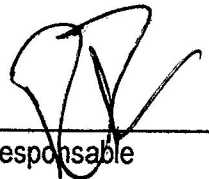
INCOMPLETA ☐

**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: \_\_\_\_\_

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21-2-3-4  
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co  
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

92  
56

**EXTRACTO PARA PUBLICACION**  
**SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: 00 025.239 (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: 09/288,359 (72) INVENTOR/ES : ESTHER HELEN ROSE, MARY  
ELLEN RYBAK,  
(32) FECHA DE  
PRESENTACION: 08-04-99  
(33) PAIS: US (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE

(54) TITULO : TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE CELULA RENAL.

(57) RESUMEN :

Se describen los métodos para tratar pacientes por primera vez y pacientes que experimentaron algún tratamiento que sufren de RCC, para lograr al menos una respuesta parcial del tumor que incluye administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón-alfa modificado con PEG por ejemplo, interferón alfa-2b modificado con PEG como mono-terapia o asociado con una cantidad terapéuticamente efectiva de IL-2.

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

57  
2000-04-07  
430

**EXPEDIENTE 00-25239**

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 <input checked="" type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/>            | <b>NO APLICABLE</b> <input type="checkbox"/> Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).                                                                                                 |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/>            | <b>NO APLICABLE</b> <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/>            | <b>NO APLICABLE</b> <input type="checkbox"/> 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 <input checked="" type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/>            | <b>EXTEMPORANEAMENTE</b> <input type="checkbox"/> Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.                                                             |
| SI <input checked="" type="checkbox"/> | NO <input type="checkbox"/>            | <b>NO APLICABLE</b> <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/>            | NO <input checked="" type="checkbox"/> | <b>NO APLICABLE</b> <input type="checkbox"/> 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 <input type="checkbox"/>            | NO <input checked="" type="checkbox"/> | <b>CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS</b>                                                                                                                                                                                    |

**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 <input type="checkbox"/> | NO <input checked="" type="checkbox"/> | Se ajusta a los aspectos <b>FORMALES</b> indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI <input type="checkbox"/> | NO <input checked="" type="checkbox"/> | Se recomienda <b>PUBLICAR</b> el extracto correspondiente.                         |

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



**EXAMINADOR JURIDICO**

**DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2000-06-23  
430

**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

**CONCEPTO TECNICO  
EXPEDIENTE  
IPC**

973  
00 025.239  
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.,  
Junio 23, 2000

**EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES**  
202007

58

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO 973  
EXPEDIENTE 00 025.239  
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 consisten los términos RCC y PEG, para que sea clara la lectura para un tercero.

|                                          |                                    |                                               |
|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|
| EXAMINADOR TECNICO<br>DE PATENTES 202007 | JEFE DIVISIÓN<br>NUEVAS CREACIONES | Santa Fe de Bogotá, D.C.<br>Junio 23 del 2000 |
|------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------|

62 60  
2000-07-27  
430

EXPEDIENTE 00-25239

AUTO 1026

**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

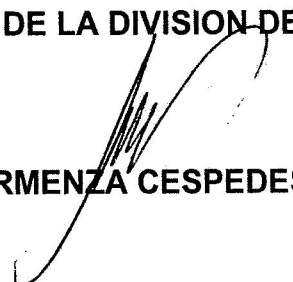
**ARTICULO SEGUNDO:** Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente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

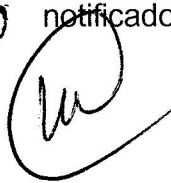
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 25 JUL 2000

**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