

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4
TELÉFONO: (57-1) 285-1400 / 570-0010
SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.
COLOMBIA

65
63

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 0025239
Fecha (ACD): 2000-10-17 17:27:03
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 4-4 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Folios: 24

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.025.239.

Solicitud de Patente de Invención titulada :

“TRATAMIENTO DE CARCINOMA PARA
CÉLULA RENAL”.

Solicitante : SCHERING CORPORATION.

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR ESTADO No. 109
DE FECHA 27 DE JULIO DE 2000, CONCEPTO TECNICO No. 973

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Santafé de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del término de prórroga solicitado en mi memorial de fecha 11 de Septiembre de 2000:

1. En atención a la única observación del Examinador Técnico, me permito adjuntar un nuevo Extracto para la Publicación el cual contiene las principales reivindicaciones de la invención, e igualmente incluyen una definición de los términos RCC (Carcinoma de Célula Renal) y PEG (polietilén glicol). Para tal efecto, adjunto una nueva Tarjeta para el Archivo Temático.

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

MIEMBROS DE LA FIRMA

BAKER & McKENZIE

CALLE 35 No. 7-25, Piso 4

TELÉFONO: (57-1) 285-1400

SANTA FE DE BOGOTÁ, D.C.

COLOMBIA

- 2 -

2. En atención a la única observación del Examinador Jurídico, adjunto la traducción del Capítulo Reivindicatorio del Documento de Prioridad.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos: Nuevo Extracto par la Publicación.
Nueva Tarjeta para el Archivo Temático.
Traducción del Capítulo Reivindicatorio del Documento de Prioridad.

67
65
X
TRADUCCION DOCUMENTO
DE PRIORIDAD

TRADUCCIÓN

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A QUIEN CORRESPONDA

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Febrero 3, 2000

SE CERTIFICA QUE SE ADJUNTA A LA PRESENTE UNA COPIA FIEL DE LOS REGISTROS DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE LOS DOCUMENTOS DE LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA DEBAJO QUE REÚNE LOS REQUISITOS PARA QUE SE LE OTORQUE UNA FECHA DE PRESENTACIÓN SEGÚN LO PREVISTO EN EL ARTICULO 35 "USC" (CÓDIGO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA) 111.

NUMERO DE SOLICITUD: 09/288.359

FECHA DE PRESENTACIÓN: Abril 8, 1999

(Aparece una oblea dorada que reza:) Oficina de Patentes y Marcas. Estados Unidos de América.

Por autorización del
COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS
(Aparece una firma ilegible debajo de la cual se lee:)
H. PHILLIPS
Funcionario de certificaciones

CASO DE LA PATENTE

OC0999

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- α , 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/m² 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.

7H

69 A

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 PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa conjugado con polietilén glicol de 12.000 de peso molecular" y "PEG₁₂₀₀₀-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 PEG₁₂₀₀₀-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 PEG₁₂₀₀₀ 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 PEG₁₂₀₀₀ anexado. El conjugado PEG₁₂₀₀₀-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 Berofer 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 polialquilen 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

75
71 X

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

24
72

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

75
73 X

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 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:

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,

75

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 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

76
76

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.

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 PEG₁₂₀₀₀-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

77 K

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.

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 ≥ 18 y ≤ 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) ≥ 3.000 células/ μ l

- Recuento de plaquetas ≥ 100.000 células/ μ l

-Concentración de hemoglobina ≥ 9 g/dL

2) Función renal y hepática:

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

80
78
X

- HBs Ag negativo

3) Calcio en plasma normal

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

81
79 X

- o) se sabe que abusa activamente de alcohol o drogas
- 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, PEG₁₂₀₀₀-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

82
80 #

siguiente: 20 millones de IU de IL-2/m² en la semana 1 y cada cuatro semanas y 5 millones IU de IL-2/m² en las semanas 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 y siguientes.

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.

83
81 X

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar a un paciente que sufre de carcinoma de célula renal, para ser administrada a dicho paciente en una dosis terapéuticamente efectiva 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-2a 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 recibió tratamiento previo.

4. El método de la Reivindicación 3 donde el paciente que no recibió tratamiento es alguien a quien se le diagnosticó recientemente carcinoma de célula renal.

5. El método de la Reivindicación 1 donde el paciente es alguien que ya recibió algún tratamiento.

6. El método de la Reivindicación 5 donde el paciente que recibió tratamiento es intolerante al interferón alfa o 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 tumoral es una respuesta tumoral completa.

9. Un método para tratar a un paciente que sufre de carcinoma de célula renal metastásico, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva alfa interferón 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

84
82
8

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-2a modificado con PEG y la cantidad efectiva está dentro de un rango entre alrededor de 200 microgramos y 250 microgramos 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 a un paciente que tiene un carcinoma de célula renal metastásico, que comprende administrar a dicho 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 un tiempo suficiente como para lograr 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 tumoral completa.

85
83 x

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

86
842

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.

ES TRADUCCION: Del documento de la solicitud de patente estadounidense N° 09/288.359 en idioma inglés, que he tenido a la vista y al que me remito en Buenos Aires, a los once días del mes de Abril de 2000.

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio ~~94B~~

Radicación no 00-25239

Concepto Técnico no 39B

Clasificación Internacional de Patentes A61K 38/19

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

Se anexa nuevo Extracto para publicación folio 88, nueva Tarjeta para archivo temático folio 87.

EXAMINADOR TÉCNICO

202038

Bogotá D. C., Marzo 13/02

Folio 2002-06-27
46

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
CARLOS R. OLARTE
Apoderado(a)

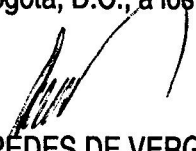
REFERENCIA:	Radicación No.	00-25239
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	561
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que no se presentó de conformidad con lo solicitado en el folio 60

Cúmplase

Dado en bogotá, D.C., a los 17 de JUL 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 09-03-2005 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-2002 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

Carretera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia