

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.

Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.

Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS

Química Farmacéutica



Rodriguez Madrid & Asociados

NIT. 830.038.010-1

PATENTES

MARCAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00085238 00000002

Folios: 150

Fecha (GDI): 2000-12-28 12:16:27

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF : EXPEDIENTE No. 000-85238 de Noviembre 9 de 2000

PATENTE "QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN"

Estimados señores :

Damos alcance al expediente citado en la referencia, para reivindicar Prioridad de la Patente solicitada, con fundamento juridico en lo establecido en el Artículo 12 de la Decisión 344 de la comisión del Acuerdo de Cartagena y el Artículo 4 Lit. F del Decreto 117/94 referente a la fuente normativa de reciprocidad, esta se basa en :

a.- El artículo 4 del convenio de París, aprobado mediante Ley 178/94, declarado exequible por la Corte Constitucional en Sentencia del 18 de Enero/96.

b.- Ley 170/94 en la cual Colombia aprobó el Acuerdo por el que se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de Abril de 1994, y sus Acuerdos multilaterales, los cuales incluyen los aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio; mejor conocido como el Trip'. Dicha Ley 170 de 1997 fue declarada exequible por la Corte Constitucional el 28 de Marzo de 1995.

El Artículo 2, Ord.1, del Trip's establece que la propiedad en el Mundo será reconocida, que los países miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del convenio de París. A su vez, el artículo 4 del Convenio de París (es decir, uno de los artículos de cumplimiento obligatorio bajo Trip's) establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida.

Por lo tanto anexamos:

*Transversal 6a. No. 27-10 *Edificio Antares - Pent House* Teléfax: 283 09 42 *Tel. 334 72 84 - 341 7003*
*e-mail: rodrusa@andinet.com *Santafé de Bogotá, D.C.*

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
Abogado

MARIA ANGELICA RODRIGUEZ B.
Abogada

CARLOS ENRIQUE TAMAYO S.
Ingeniero Industrial

SANDRA CARDENAS
Química Farmacéutica



Rodríguez Madrid & Asociados
NIT. 830.038.010-1

PATENTES

MARKAS

DERECHOS DE AUTOR

LICENCIAS DE USO

SOFTWARE

REGISTROS SANITARIOS

NOMBRES DE DOMINIO

PATENTS

TRADEMARKS

COPYRIGHTS

LICENSING

SOFTWARE PROTECTION

SANITARY PERMITS

DOMAIN NAME

- 1.- Copia de las Prioridades Nos. 60/164.889 de Noviembre 10 de 1999 y la No. 60/222.561 de AGOSTO 03/ 2000 Debidamente Legalizadas por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 2.- Traducciones de las reivindicaciones de la primera y segunda solicitud de Patente efectuadas por Traductor Oficial avaladas por el Ministerio de Relaciones Exteriores

En consecuencia, ruego a ustedes una vez finiquitada esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,


RODOLFO RODRIGUEZ MADRID
C.C. No. 3'792.584-Cartagena
T.P. No. 59.363 del C.S.J

Anexo.- Lo anunciado.

*Transversal 6a. No. 27-10 "Edificio Antares - Pent House" * Teléfono: 283 09 42 * Tel. 334 72 34 - 341 7003*
*e-mail: rodriguez@andinet.com * Santiago de Bogotá, D.C.*

113
#



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Miami, 31 Octubre 2000

AUTENTICACION

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA DZ.
2000 DEC 21 A 8 54
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
M. Jaramillo

El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) **KATHERINE HARRIS** que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada las funciones de **SECRETARIO ESTADO** y que la firma y sello que aparecen en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Por el Cónsul General

CARMEL JARAMILLO GUTIERREZ
CONSUL GENERAL

DERECHOS: Timbre US\$
Fondo Rot. US\$



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: **United States of America**

This public document

2. has been signed by **Felicia Artiles**

3. acting in the capacity of **Notary Public of Florida**

4.  stamp of **Notary Public, State of Florida**

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Carmona
806900
COPIA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENANDO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Certified

5. at **Tallahassee, Florida**

6. the **Twenty-Fourth day of October, A.D., 2000**

7. by **Secretary of State, State of Florida**

8. No. **2000-23181**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



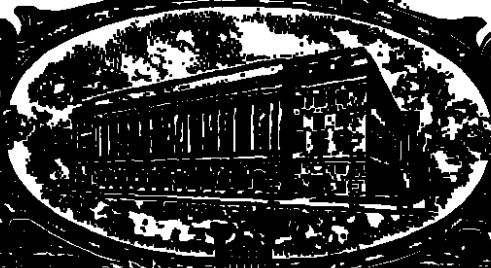
Katherine Harris

Secretary of State

DSDE 99 (1-99)

Colonsip 115th

DA 313029



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME;

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

October 17, 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: 60/164,889

FILING DATE: November 10, 1999

Felicia Antiles

FELICIA ANTILES
Notary Public - State of Florida
My Commission Expires Nov 7, 2003
Commission # CC884298



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Woodson

N. WOODSON
Certifying Officer

66/07/TT
11/10/99
Docket Number: A0000203L1-01CA
Express Mail No.: EJ 676 402 195 US
66011-6884-1109

Please type a plus sign (+) inside this



Docket Number:

A0000203L1-01CA

ALPROV 116

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)					
Given Name (first and middle (if any))		Family Name or Surname		Residence (City and either State or Foreign Country)	
Ronald Lynn		Merriman		8929 Lehr Lane Court, Ann Arbor, Michigan 48108 USA	
☐ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)					
COMBINATION CHEMOTHERAPY					
CORRESPONDENCE ADDRESS					
Direct all correspondence to:					
☐ Customer Number				Place Customer Number Bar Code Label here	
OR					
☒ Firm or Individual Name		Charles W. Ashbrook			
Address		Warner-Lambert Company			
Address		2800 Plymouth Road			
City		Ann Arbor		State	Michigan
Country		United States		ZIP	48106
		Telephone	(734) 622-8218		Fax (734) 622-1653
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒	Specification	Number of Pages	17		
☒	Drawing(s)	Number of Sheets	1		
☒	Other (specify)		11 Claims on 2 Pgs.; Abstract on 1 Pg.		
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fees					
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:					
				23-0486	FILING FEE AMOUNT
					\$150.00
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Charles W. Ashbrook

DATE

November 10, 1999

TYPED or PRINTED NAME

Charles W. Ashbrook

REGISTRATION NO.

27,810

(if appropriate)

TELEPHONE

(734) 622-8218

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

117
204
21

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

660111-68849109

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (last and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on 11/18/99 with the U.S. Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.
<i>Diane L. Ostrowski</i>
Signature of Person Mailing Correspondence
Diane L. Ostrowski (EJ676402195US)
Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

118 105
A

A0000203L1-01CA

660111-68849109

Docket Number: A0000203L1-01CA
Express Mail No.: EJ 676 402 195 US

COMBINATION CHEMOTHERAPY

DM_FILE/PD A0000203L1

119 96 22

COMBINATION CHEMOTHERAPY

FIELD OF THE INVENTION

5 The invention concerns a method for treating tumors utilizing a combination of known oncolytic agents. The use of the agents together provides unexpectedly greater efficacy than employing the single agents alone.

BACKGROUND OF THE INVENTION

60164889-111099
10 Cancer chemotherapy has advanced dramatically in recent years. Many tumors can be effectively treated utilizing compounds which are either naturally occurring products or synthetic agents. Cancer chemotherapy often entails use of a combination of agents, generally as a means of providing greater therapeutic effects and reducing the toxic effects that are often encountered with the individual agents when used alone.

15 We have now discovered a unique combination of known oncolytic agents which exhibits a dramatic synergistic effect. The combination utilizes the agent acetyldinaline, together with paclitaxel. The combination is especially effective in treating patients with solid tumors, especially nonsmall cell lung cancer and other advanced solid tumors.

20 Acetyldinaline is 4-acetylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide. It is also known as CI-994. It is described in U.S. Patent No. 5,137,918, which is incorporated herein by reference for its teaching of how to make acetyldinaline, how to formulate it into dosage forms, and how to use it for treating cancers such as colon cancer and adenocarcinomas. It is also described in U.S. Patent No. 5,795,909 as a possible conjugate for cancer treatment.

25 Paclitaxel is a natural product mitotic inhibitor. It is an antimicrotubule agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers and stabilizes microtubules by preventing depolymerization. This stability results in the inhibition of the normal dynamic reorganization of the microtubule network that is essential for vital interphase and mitotic cellular functions. In addition,

120
120
120

-2-

paclitaxel induces abnormal arrays or bundles of microtubules throughout the cell cycle and multiple asters of microtubules during mitosis. Paclitaxel is indicated primarily for ovarian carcinoma and breast cancer, although it is useful in treating other cancers as well. Use of paclitaxel is generally accompanied by undesirable side effects, including hypersensitivity reactions, hypotension, bradycardia, hypertension, nausea and vomiting, and injection site reactions. Paclitaxel is commercially available as Taxol® (Bristol-Meyers Squibb).

An object of this invention is to provide a method for treating cancers, especially advanced solid tumors, with a combination comprising acetyldinaline together with paclitaxel. A further object is to provide a composition comprising synergistic amounts of acetyldinaline and paclitaxel.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to a synergistic combination of antineoplastic agents, and to a method for treating tumors comprising administering the combination. The invention more particularly provides a composition comprising as a first component, acetyldinaline, and as a second component, paclitaxel.

The compositions of this invention consist essentially of the above active ingredients, or suitable salts thereof, together with common excipients, diluents, and carriers.

In a further embodiment of the invention, we provide a method for treating cancer comprising administering to an animal in need of treatment an effective amount of a combination of acetyldinaline and paclitaxel.

A preferred method embraces treatment of solid tumors.

A further preferred method employs an antitumor amount of acetyldinaline and an effective amount of paclitaxel to treat susceptible cancers, including nonsmall cell lung cancer (NSCLC), breast cancer, ovarian cancer, head and neck cancer, myelomas, prostate cancer, and pancreatic cancer.

Another embodiment of the invention is a kit comprising in one compartment a dosage of acetyldinaline, and in another compartment a dosage of paclitaxel.

660111-68849109

121 128
76

DESCRIPTION OF FIGURES

Figure 1 shows the synergy of CI-994 and paclitaxel in mouse colon cancer cells.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 The compounds to be utilized in the method of this invention will be administered in doses commonly employed clinically. Such doses will be calculated in the normal fashion, for example on body surface area. Acetyldinaline will be administered, for example, at doses from about 1.0 mg/m² to about 50 mg/m², preferably from about 2.0 mg/m² to about 10.0 mg/m². Ideally, 10 acetyldinaline will be administered at a dose which will produce plasma levels of about 5 to about 100 µg/mL. Acetyldinaline typically is administered orally, for example, as capsules having active ingredient in the amounts of 2.5, 5, and 25 mg per capsule. Acetyldinaline will be administered daily at about the same dose levels throughout a treatment period, typically for 15 to 30 days. Multiple 15 treatment periods can be practiced, as dictated by the attending medical practitioner and the particular patient and condition being treated.

 Paclitaxel is a cytotoxic anticancer drug, and caution should be exercised in handling the agent. Paclitaxel typically is provided in vials, and is diluted prior to administration by intravenous infusion. Typical diluents include 0.9% sodium 20 chloride, 5% dextrose. The final concentration for infusion generally is about 0.3 to about 1.2 mg/mL. Paclitaxel is commercially available in several concentrations, for instance, 30 mg/5 mL multidose vials, 100 mg/16.7 mL multidose vials, and 300 mg/50 mL multidose vials. The product generally is administered, for treatment of ovarian cancer for example, at doses of about 25 135 mg/m² to about 175 mg/m² over 3 hours every 3 weeks.

 The agent is an effective treatment for carcinoma of the breast at doses of 175 mg/m² administered IV over 3 hours every 3 weeks. For treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma, paclitaxel generally is given IV at 135 mg/m² over

660111-6884 109

122 128
128

3 hours every 3 weeks, or at 100 mg/m² over 3 hours every 2 weeks. In general, the dosage intensity of paclitaxel will be about 45 to 50 mg/m²/week.

The combinations provided by this invention have been evaluated in several assay systems, and the data can be analyzed utilizing a standard program for quantifying synergism, additivism, and antagonism among anticancer agents. The program preferably utilized is that described by Chou and Talalay, in "New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy," *Academic Press*, 1987, Chapter 2.

The method is based on the median-effect principle of the mass-action law using an enzyme kinetic system as a model. The equation is simple and describes the relationships between dose and effect regardless of the shape of the dose-effect curve. Two basic equations constitute the pillars of this methodology. To relate dose and effect for a single drug in the simplest way possible, the median-effect equation derived by Chou is given by:

$$f_e/f_u = (D/D_m)^m$$

$$D = D_m [f_e/(1-f_e)]^{1/m}$$

where the right side represents the dose and the left side represents the effect, in which f_e and f_u are the fractions affected and unaffected, respectively, D is the dose, D_m is the median-effect dose signifying the potency, and m is a coefficient signifying the shape of the dose-effect curve. From this equation Chou and Talalay derived the general equation for two or more drugs:

$$\left[\frac{(f_e)_1 (f_e)_2}{(f_u)_1 (f_u)_2} \right]^{1/m} = \left[\frac{(f_e)_1}{(f_u)_1} \right]^{1/m} + \left[\frac{(f_e)_2}{(f_u)_2} \right]^{1/m} + \alpha \left[\frac{(f_e)_1 (f_e)_2}{(f_u)_1 (f_u)_2} \right]^{1/m}$$

$$= \frac{(D)_1}{(D_m)_1} + \frac{(D)_2}{(D_m)_2} = \frac{\alpha (D)_1 (D)_2}{(D_m)_1 (D_m)_2}$$

where $m = 1$ is for first-order Michaelis-Menten-type kinetics and $m > 1$ (or $m < 1$) is for higher order (or lower order) Hill-type kinetics. When $\alpha = 0$, the third term on the right side disappears and when $\alpha = 1$, the third term is conserved. Alpha = 0 is used for mutually exclusive drugs and alpha = 1 is used for mutually

660777-68849709

5

10

15

20

25

nonexclusive drugs. For drugs that have the same or similar modes of action, the effects of both drugs are mutually exclusive. For drugs that have different modes of action or act independently, the effects of both drugs are mutually nonexclusive.

5 A plot of fraction affected (F_a) versus combination index (CI) is called the F_a -CI plot. This plot indicates synergism, additivity, or antagonism of two drugs at various effect levels in a mixture that is serially diluted. If several mixtures are made, it is possible to estimate the optimal combination ratio for maximal synergy. Different effect levels usually give different degrees of synergism, additivism, or antagonism. CI values <1 indicate synergism; CI values >1 indicate antagonism, and CI values that are one or hover around one indicate additivity. For anticancer agents, synergism at high effect levels (F_a) is clinically more relevant than synergism at low F_a levels.

10 While acetyldinaline (CI-994) has not been approved for clinical use, it has nevertheless been evaluated in several clinical trials. In one such study, patients were treated using a dose-escalation scheme that increased both the daily dose and the duration of treatment. The majority of patients had received extensive prior chemotherapy. The maximum tolerated dose (MTD) was $15 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ when the duration of treatment was 14 consecutive days. To allow more prolonged treatment, lower doses were studied. Using a schedule of 8 weeks of continuous daily therapy, followed by a 2-week 'drug holiday', the MTD was $8 \text{ mg/m}^2/\text{day}$. The dose-limiting toxicity was thrombocytopenia or neutropenia, usually occurring within 1 month of the start of therapy. Blood counts tended to stabilize even with continued treatment and to recover quickly when treatment was stopped. There was no evidence of cumulative toxicity following repeated courses and prolonged exposures to CI-994. Other toxicities included nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, fatigue, mucositis, headache, dehydration, and increases in liver and renal function test values. Responses included one partial response in a heavily pretreated patient with NSCLC and a minor response in one patient each with renal cell cancer and NSCLC.

30 An additional Phase I study was conducted in patients with relapsed acute leukemia or other hematologic malignancy using a once daily high-dose 5-day

660111-68849109

124 1431

dosing schedule. The MTD was 135 mg/m²/day. The dose-limiting toxicity was acute CNS toxicity manifested as sedation and somnolence. Other adverse events included nausea, vomiting, hypotension resulting from dehydration, hypocalcemia, headache, and in one patient each, acute pancreatitis, a pyramidal syndrome characterized by hyperreflexia and bilateral Babinski reflexes, and sepsis. Hematologic toxicities cannot be assessed in this patient population. Two patients with AML developed tumor lysis syndrome, resulting in one death. Transient decreases in peripheral white blood cell counts were noted.

A Phase 2 program is currently being conducted with CI-994, used as a single agent. The dosing regimen is 8 mg/m² given orally daily. Over 100 patients have been treated, including patients with nonsmall cell lung cancer, renal cell cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, ovarian cancer, myeloma, prostate cancer, and breast cancer. Some patients have tolerated dose increases to 10 mg/m², while some patients have had to have treatment interrupted due to thrombocytopenia, and then be restarted on CI-994 at lowered doses. The adverse events have been similar to those observed in the chronic dosing Phase 1 protocol. Thrombocytopenia has been the dose-limiting toxicity. Infrequent neurologic adverse events including paresthesias, confusion, and hallucinations have been reported. Objective responses have been seen in patients with nonsmall cell lung cancer. Clinical benefit has been reported in patients with renal cell cancer.

In the solid tumor Phase 1 study, CI-994 doses were administered orally following a fasting period, and blood samples were collected for pharmacokinetic analyses. Preliminary results indicate that the maximum blood level is achieved approximately 1 to 2 hours after ingestion, and the terminal elimination half-life of CI-994 is approximately 15 hours. The maximum plasma CI-994 concentrations achieved with increasing dose levels were less than dose-proportional. The terminal elimination half-life and the apparent clearance rate were independent of the dose administered.

One additional objective of this study was to determine whether taking CI-994 with food affected its rate or degree of absorption. Twelve fasted patients were given a single dose of CI-994, 8 mg/m². One week later, the same patients

660TT-6884 T09

125
136
137

were given the same dose of CI-994 with a normal meal. Analysis of pharmacokinetic data revealed that CI-994 can be taken without regard to meals.

Mass balance/route of elimination studies have not been conducted in humans. Animal studies indicate that the principal route of elimination is via renal excretion, with 80% and 62% of radiolabeled drug appearing in the urine of monkeys and rats, respectively, within 24 hours.

The following detailed examples further establish the synergy between CI-994 and paclitaxel.

EXAMPLE 1

The synergistic combinations provided by this invention have been evaluated in standard chemotherapy studies using female BALB/C mice weighing 18 to 20 grams. The test mice were obtained from Charles River Laboratories, Wilmington, MA. On Day 0 of the test, each mouse was surgically implanted (subcutaneously) with a fragment of LC-12 squamous cell lung carcinoma tumor weighing approximately 30 mg. The mice were weighed weekly, and tumor size (width and length in mm) were measured three times each week with standard calipers. Tumor mass for each animal was calculated according to the formula:

$$\text{mass} = \frac{(a \times b^2)}{2}$$

where "a" is width of the tumor in mm, and "b" is the length in mm. Evaluation of anticancer activity was established by the formula T-C, where "T" and "C" are the median time (in days) required for the treated and control (respectively) tumors to reach a predetermined size of 750 mg (the "evaluation size"). Antitumor activity was assessed according to four parameters: (1) partial tumor response (PR); (2) complete tumor response (CR); (3) tumor-free survival (TF); and (4) tumor growth delay (TL). Tumor growth delay is expressed as a T-C value, where T is the median days required for the treatment group tumors to reach a predetermined size (e.g., 750 mg), and C is the median days for the control group tumors to reach this size. From the tumor growth delay value, the net log₁₀ tumor cell kill is calculated as follows:

$$\text{Net log}_{10} \text{ tumor cell kill} = [(T-C) - R_x] / 3.32 \times T_d$$

126 16 133 130

where Td is the days for the tumor volume to double, and Rx is the total days of treatment. Td is estimated from the best fit straight line from a log-linear plot of the control-group tumors in exponential growth (200 to 800 mg range). The conversion of the T-C values to log₁₀ cell kill is possible because the Td for tumors regrowing after treatment is approximately the same as that for untreated control mice. The net log₁₀ kill value normalizes the efficacy data for tumor growth during treatment regimens of varied duration and provides an estimate of whether an actual regression of the tumor occurred. Positive values indicate that an actual reduction of tumor burden occurred. Negative values indicate the tumor actually grew (although possibly more slowly) during treatment. Tumor-free survivors were excluded from these calculations.

Acetyldinaline was suspended in 0.5% aqueous methyl cellulose and administered orally at various dosages in 0.5 mL volumes. Taxol was dissolved in 0.1% aqueous saline and administered intravenously at various dosage levels in 0.5 mL injections.

The animals were divided into groups of eight animals each. One group served as controls and received no drug treatments. Four groups received oral doses of acetyldinaline alone at a specified level of active drug (7.5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, and 60 mg/kg). The acetyldinaline was administered daily on Days 11-15 (Day 0 being when the tumor was implanted), Days 18-22, and Days 25-29. One group received Taxol alone at doses of 15 and 20 mg/kg. Four groups received acetyldinaline at the recited doses, in combination with 15 mg/kg of Taxol, and another four groups received acetyldinaline at the recited doses in combination with Taxol at 20 mg/kg.

RESULTS AND CONCLUSION

The antitumor effects that are produced when CI-994 is used in combinations with Taxol are shown in Table 1. The maximally tolerated dose (MTD) of CI-994 was 60 mg/kg/day. This dose produced a 12.5% complete tumor response rate and no partial tumor responses. The tumor growth delay for the tumors that did not completely respond to CI-994 was 14.9 days. This delay

127
134
171

-9-

represents a net tumor cell kill of $-0.18 \log_{10}$. None of the mice were tumor free when the study ended 74 days after the last CI-994 treatment. CI-994 at 30 mg/kg/day (50% its MTD) did not produce any complete or partial tumor responses. The tumor growth delay produced by this dose was 3.2 days, which
5 represents a net tumor cell kill of $-0.7 \log_{10}$. The MTD of Taxol was 20 mg/kg/day. This dose produced not complete or partial tumor responses. The tumor growth delay produced by Taxol at its MTD was only 2.5 days. This represents a net tumor cell kill of $-0.07 \log_{10}$.

66011-8849109
10 CI-994 could not be given at its MTD with Taxol at its MTD because of unacceptable lethality and weight loss. However, CI-994 could be given at 50% its MTD with Taxol at its MTD. This combination produced complete and partial tumor response rates of 37.5% to 25%, respectively. The tumor growth delay for the tumors that did not completely respond to this combination was 17.7 days, which represents net tumor cell kills of $-0.06 \log_{10}$. There were 12.5% of the mice
15 tumor free when the study ended 74 days after the last CI-994 treatment.

Better antitumor activity was seen when CI-994 was given at its MTD with Taxol at 50% its MTD. This combination produced a 100% complete tumor response rate and 100% of the mice were still tumor free when the study ended 74 days after the last CI-994 treatment.

20 These results indicate the antitumor activity is greater than additive when CI-994 is given at its MTD the same time as Taxol at 50% its MTD.

Table 1
Exp. 67811x10
Antitumor Effect of the Combinations of CI-994 and Taxol in the LC-12 Mouse Lung Tumor Model:
Effect of Simultaneous Treatment Against Advanced Stage Tumor

Dose ^a	CI-994 Schedule	Taxol		Deaths	% Weight Change ^b	CR ^c	PR ^d	Antitumor Effect		
		Dose ^a	Schedule					% Tumor Free ^e	T-C ^f (+)	Net Log ₁₀ Kill ^g
-	-	-	-	0/8	+15.5	0/8	0/8	0/8	0.0	0.0
7.5	11-15, 18-22, 25-29	-	-	0/8	+10.6	0/8	0/8	0/8	2.0	-0.75
15.0	-	-	-	0/8	+3.4	0/8	0/8	0/8	0.5	-0.82
30.0	-	-	-	0/8	-1.4	0/8	0/8	0/8	3.2	-0.70
60.0	-	-	-	0/8	-4.4	1/8	0/8	0/8	14.9	-0.18
-	-	15	11-15	0/8	-3.9	0/8	0/8	0/8	0.0	-0.22
-	-	20	11-15	0/8	-8.2	0/8	0/8	0/8	2.5	-0.07
7.5	11-15, 18-22, 25-29	15	11-15	0/8	-3.2	0/8	0/8	0/8	2.2 (2.0)	-0.74
15.0	-	-	-	0/7	-13.1	1/8	0/8	1/8	8.3 (0.5)	-0.47
30.0	-	-	-	0/8	-14.1	1/8	5/8	1/8	13.9 (3.2)	-0.23
60.0	-	-	-	0/8	-17.1	8/8	-	8/8	>103.0 (14.9)	>3.72
7.5	11-15, 18-22, 25-29	20	11-15	0/8	-10.1	0/8	0/8	0/8	2.5 (4.5)	-0.73
15.0	-	-	-	1/8	-11.6	1/8	2/8	1/8	8.9 (3.0)	-0.45
30.0	-	-	-	0/8	-13.9	3/8	2/8	1/8	17.7 (5.7)	-0.06
60.0	-	-	-	3/8	-20.0	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic

^a Doses are in mg/kg/day.
^b A weight loss is the maximum seen during treatment; a weight gain is the weight seen at the end of treatment.
^c Complete response (CR) is defined as the fraction of tumors that had a 100% decrease in tumor mass during the study.
^d Partial response (PR) is defined as the fraction of tumors that had at least a 50% decrease in measurable tumor mass during the study.
^e The percent tumor free represent the mice that had an undetectable tumor when the study ended on Day 103.
^f The difference in days for the treated and control tumors to reach 750 mg. The value in parenthesis represents the calculated T-C value for an additive antitumor effect.
^g Net log₁₀ tumor cell kill was calculated from the T-C value as described in Materials and Methods.

12/1/01

12978
128
127

EXAMPLE 2

The combination of CI-994 plus paclitaxel was evaluated in mouse colon carcinoma cells (recombinant 26:10 cells), and the data was analyzed according to the Chou and Talalay program which established both combinations to be synergistic.

Mouse colon carcinoma cells were seeded into 96-well culture plates in RPMI 1640 culture media supplemented with 20% fetal calf serum and 10 µg/mL of insulin. Various concentrations of CI-994 and paclitaxel were added together 24 hours after cells were initially seeded into the culture plates and allowed to attach. The effect of CI-994 and Taxol alone and in combination on colon carcinoma proliferation was determined after 96 hours of incubation at 37°C using the SRB assay (Skehan P., Stoneng R, Scudiero D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990;82:1107-1112). The combination chemotherapy data was analyzed using the Biosoft program, "Dose Effect Analysis with Microcomputers for IBM PC", which is a standard program for quantifying synergism, additivism, and antagonism among anticancer agents, and is based on the median-effect principle of mass-action law using an enzyme kinetic system model described by Chou and Talalay. Plots of fraction affected (Fa) versus combination index (CI) are called Fa-CI plots. These plots indicate synergism, additivity, or antagonism of 2 drugs at various effect levels in a mixture that is serially diluted. If several mixture are made, it is possible to estimate the optimal combination ratio for maximal synergy. Different effect levels usually give different degrees of synergism, additivism, or antagonism. CI values <1 indicate synergism; CI values >1 indicate antagonism and values that hover around 1 as a straight line indicate additivity. Figure 1 shows representative Fa-CI plots for CI-994 plus Taxol. In the plots, CI values over the entire Fa range are less than one, indicating synergy for the drug combinations.

60164889.111099

20
1324
40
130

CLINICAL EVALUATION OF COMBINATION THERAPY

This is a multicenter, open-label Phase 1 study of CI-994 given in combination with paclitaxel to patients with advanced solid tumors.

5 The objectives of this study are to determine the, (1) maximum tolerated dose (MTD), (2) recommended Phase 2 dose, (3) pharmacokinetics, (4) safety profile, and (5) to observe for antitumor activity of CI-994 when given in combination with paclitaxel to patients with advanced solid tumors. The primary efficacy endpoint is the attainment of either a partial response (PR) or a complete response (CR). Secondary endpoints include time to PR or CR, duration of PR or CR, and survival.

10 Paclitaxel is administered as an intravenous infusion at 3-week intervals during the treatment course, using an initial dose of 135 mg/m². CI-994 is administered orally as a daily dose for 21 days of a 28-day course, beginning on Day 1. Patients may receive subsequent courses of treatment based on individual tolerance and response to therapy. Patients whose disease does not respond or who develop intolerable adverse events are discontinued from study treatment.

15 The initial dose level of CI-994 is 4 mg/m². A minimum of 3 patients will be treated at each dose level. Dose levels are increased by 2 mg/m² until the MTD is reached. Ten additional patients are to be treated at the dose level recommended for Phase 2 studies, which is expected to be the MTD or one dose level below the MTD.

20 Once a patient begins study treatment, the addition of other cancer treatment will confound the assessment of safety and efficacy and therefore is not allowed. This restriction precludes the addition of systemic cytotoxic, hormonal, immunologic, or other biologic agents while the patient is in the treatment phase of this protocol. Patients who require palliative radiotherapy while on study are generally considered to have progressive disease and, unless compelling information exists to the contrary, are to be discontinued from study medication. Patients who develop new brain metastases while on study may have treatment interrupted to receive a course of cranial irradiation, then be restarted on study medication after a recovery period of at least 1 week.

60164 89-111099

2/13
#28

131

-13-

Antiemetics may be used at the investigator's discretion for prevention and/or treatment of nausea or vomiting. Every effort should be made to ensure nausea and vomiting is controlled, as these conditions may preclude a patient from taking or absorbing the oral doses of CI-994. This issue is particularly relevant on Days 1, 8, and 15, when gemcitabine is also administered. Because CI-994 caused sedation and somnolence at higher doses in the Phase 1 program, antiemetics that are least likely to cause these side effects should be used.

Colony-stimulating factors may be used at the investigator's discretion to treat episodes of severe myelosuppression that are complicated by infection, but should otherwise not be used to support low blood counts or to maintain dose intensity.

If criteria are met for a Complete Response (CR), administer 2 additional courses of treatment beyond confirmation of the CR and then completely reassess the patient's disease state. If the patient is considered to be clinically free of disease at that time, discontinue the gemcitabine and continue to administer CI-994 for 3 additional months, using the same dose and schedule (3 weeks on/1 week off). At that time, again completely reassess the patient's disease state. If the patient is still in CR, the investigator must evaluate the risks and potential benefits of continuing CI-994 treatment.

Treatment Courses

A treatment course consists of Taxol given intravenously on Day 1 of a 28-day course *plus* CI-994 administered daily orally, beginning on Day 1, for 21 days of a 28-day course. Courses are to be repeated on Day 29 if there has been adequate recovery from adverse events and myelosuppression, defined as nonhematologic parameters of Grade ≤ 1 , platelet count $\geq 100,000/\mu\text{L}$, and absolute neutrophil count $\geq 1500/\mu\text{L}$. Subsequent courses may be delayed by weekly intervals up to 3 weeks. If recovery has not occurred by Day 50, the patient is to be discontinued from study medication.

Taxol Dosing

The initial dose of Taxol in each course is 135 mg/m^2 , given as a 3-hour intravenous infusion. Dose adjustments may be required during a treatment

66077-68849109

29/36
132, 131

course. Follow the manufacturer's recommendations for information regarding preparation and administration.

CI-994 Dose Levels

5 CI-994 doses are calculated based on body surface area (BSA) and must then be rounded to the closest available capsule strength. CI-994 is available in capsule strengths of 2.5, 5, and 25 mg. Doses may be taken without regard to meals.

10 The initial CI-994 dose level is 4 mg/m^2 . Subsequent dose levels will be increased (or decreased if necessary) by a fixed increment of 2 mg/m^2 until the MTD is determined. Individual patients may not receive dose escalations of gemcitabine or CI-994 in subsequent courses. Patients may receive a lower dose of CI-994 in a subsequent course if dose-limiting toxicities were experienced.

15 Three new patients will be assessed at each new dose level. The minimum time that these patients must be followed is 4 weeks before a new dose level may be opened (unless treatment was interrupted earlier and the patient is recovering from adverse events). If none of these 3 patients experience a dose-limiting toxicity, the next higher dose level will be opened. If one patient develops a dose-limiting toxicity, 3 more patients will be enrolled at that dose level. If ≥ 2 of 6 patients experience a dose-limiting toxicity at the same level, that dose level will be considered the MTD.

20 An assessable patient is defined as one who received 3 weekly doses of gemcitabine plus at least 80% of the CI-994 doses (≥ 17 doses), or a patient whose treatment course was discontinued early or was noncompliant (< 17 doses) due to treatment-related adverse events. A patient who took fewer than 17 doses of CI-994 or did not complete the treatment course because of nontreatment-related reasons (eg, missed appointments, ran out of CI-994 supplies, developed a coexisting medical condition that rendered the patient unable to swallow capsules, developed rapidly progressing disease) is not considered to be an assessable patient for the tolerability of that dose level.

30 Patients should be encouraged to take their CI-994 dose at approximately the same time each day. However, a variance of up to 12 hours either way is

60164889.111099

23
13340

allowed for any given dose, rather than miss a day's dose. If a patient misses a day's dose entirely, they must be instructed not to 'make it up' the next day. If a patient vomits anytime after taking a dose of CI-994, they must be instructed not to 'make it up', but to resume subsequent doses the next day as prescribed.

5 On Days 1, 8, and 15, the CI-994 dose should be given 2 hours before the gemcitabine dose, to ensure maximal absorption in the event the patient develops vomiting following the gemcitabine dose.

10 Once the MTD is determined, 10 additional patients will be treated at the Phase 2 dose level, which is expected to be the MTD or one dose level below the MTD.

Dose Adjustments During a Course

15 Continuation of Taxol and CI-994 during a course is dependent on patient tolerance and hematologic parameters. Reduced doses of gemcitabine may be required on Days 8 and 15, as recommended by the manufacturer and shown in the table below. The dose of CI-994 is not to be increased or decreased during a treatment course, although early termination may be required as described below. If both study medications must be stopped before a course is completed, do not complete that course, but instead follow the patient for recovery, then start another course using a reduced dose of CI-994.

20 The decision to discontinue CI-994 dosing during a course is based on adverse events or hematology results at any time. Example: A patient has a platelet count on Day 11 of 45,000/ μ L. Instruct the patient to stop taking CI-994 capsules (and to return all study medication containers to the site). Obtain another CBC on Day 15. If the platelet count on Day 15 is 50,000 to 99,000/ μ L, administer 75% of the calculated Taxol dose but do not reinstitute CI-994 dosing. If the platelet count on Day 15 remains below 50,000/ μ L, do not retreat with gemcitabine. Consider this course to be terminated and follow the patient for recovery. In either case, the patient may receive a subsequent treatment course using the same initial dose of Taxol and a CI-994 dose that has been reduced by 2 mg/m².

25

30

660TTT-68849409

2408
134 841

Drug Formulation and Stability

Taxol is to be obtained by the site from commercial sources. Follow the manufacturer's recommendation for preparation, administration, stability, and storage conditions.

5 CI-994 is formulated in identically appearing gelatin capsules containing 2.5, 5, or 25 mg of study medication, plus inactive ingredients of lactose, cornstarch, and talc or polyethylene glycol 6000. Store at controlled room temperature.

10 The foregoing data establish an unexpectedly favorable interaction between acetyldinaline and paclitaxel. Accordingly, this invention provides a method of treating susceptible neoplasms comprising administering acetyldinaline in a regimen together with paclitaxel. The combination generally will include each active ingredient packaged separately, thereby avoiding any interaction between the agents prior to administration. If desired, the individually packaged drugs can
15 be placed in a single carton as a kit, thereby providing convenience to the attending physician or medical attendant. The susceptible neoplasms to be treated according to this invention include solid tumors, especially advanced solid tumors and nonsmall cell lung cancer, as well as renal cell cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, ovarian cancer, myeloma, prostate cancer, and breast cancer.

50164889.111099

2513
135 07

-17-
CLAIMS

What is claimed is:

1. A combination of antineoplastic agents comprising an antitumor amount of acetyldinaline and an antitumor amount of paclitaxel.
- 5 2. A combination of Claim 1 comprising acetyldinaline formulated as a capsule.
3. A combination of Claim 2 comprising paclitaxel or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated as a sterile solution for intravenous infusion.
- 10 4. A combination of Claim 3 comprising Taxol monohydrochloride.
5. A combination of Claim 3 comprising paclitaxel at 30 mg/5 mL vials.
6. A method of treating cancer comprising administering to an animal in need of treatment an antitumor amount of a combination of Claim 1.
- 15 7. A method of Claim 6 wherein the cancer treated is nonsmall cell lung cancer.
8. A method of Claim 7 comprising administering acetyldinaline in combination with Taxol.
9. A method of Claim 8 wherein the cancer treated is prostate cancer.
- 20 10. A method of Claim 8 wherein the cancer treated is a locally advanced (nonresectable Stage II or Stage III) or metastatic (Stage IV) adenocarcinoma of the pancreas.

60164889.111099

2/10
136 143

-18-

11. A kit comprising acetyldinaline in one compartment and paclitaxel in a second compartment.

60164889.111099

22/4/11
137/199

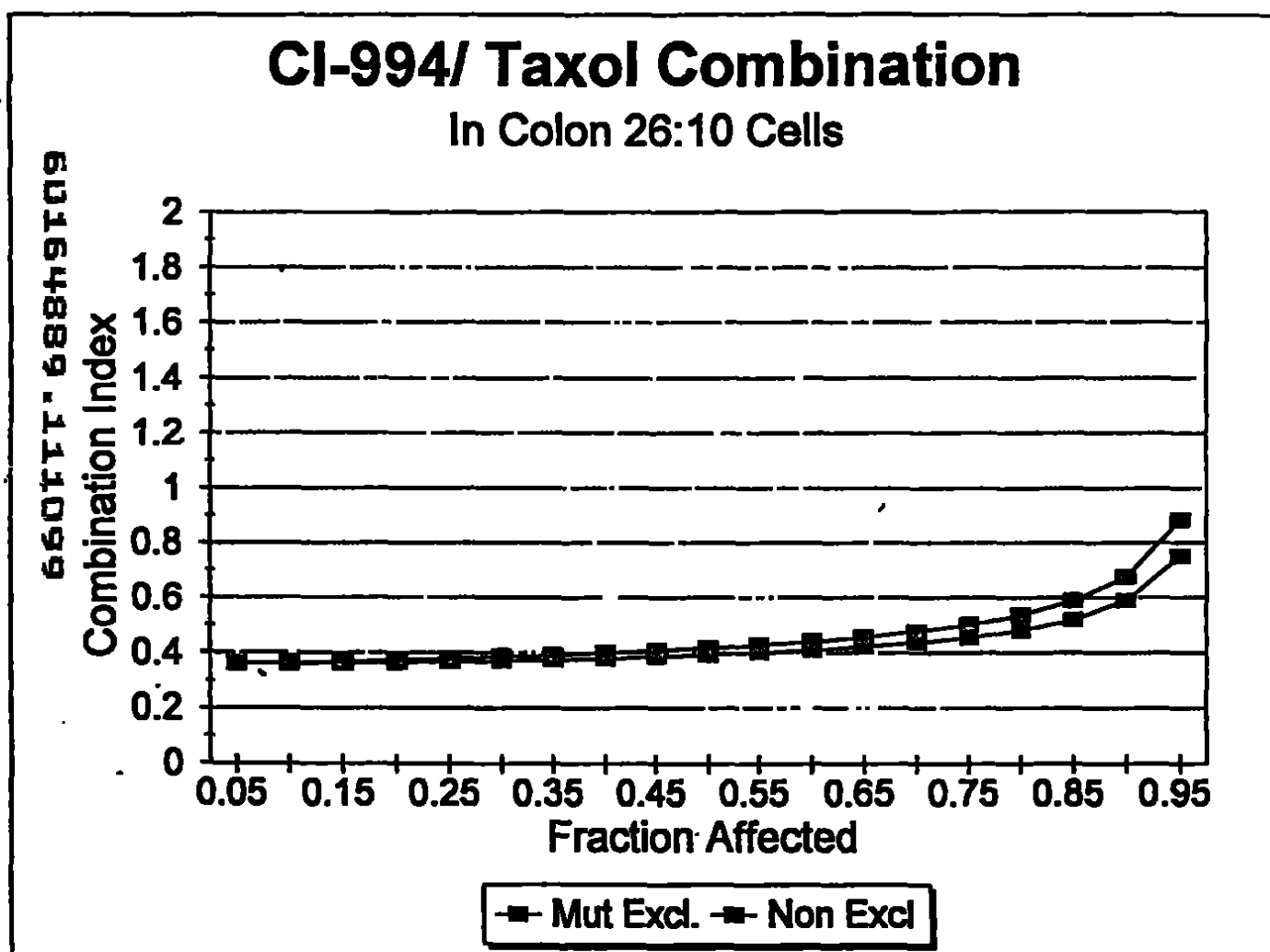
-19-
ABSTRACT

Acetyldinaline in combination with paclitaxel is synergistic for treating cancer.

60164889.111099

138 48
20

FIGURE 1



344
304
139

TRADUCCION-----

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA-----

A TODOS A QUIENES CORRESPONDA CONSTE POR LA PRESENTE QUE:-----

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América.

17 de octubre de 2000-----

POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DEL
ARCHIVO QUE OBRA EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES A
LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ABAJO QUE CUMPLEN CON
LOS REQUISITOS PARA QUE SE LES OTORGUE UNA FECHA DE
PRESENTACION CONFORME AL TITULO 35, ARTICULO 111 DEL CODIGO DE
ESTADOS UNIDOS-----

SOLICITUD NUMERO: 60/164.889-----

FECHA DE PRESENTACION: 10 de noviembre de 1999-----

En representación del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.

[Aparecen una firma y aclaración de firma que rezan:] N.

Woodson, N. WOODSON, Funcionario Certificador-----

[Sobre el margen inferior izquierdo aparece un sello que

reza:] Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de

América-----

[En el margen izquierdo de todas las páginas del documento

aparece un timbrado que reza:] 60/164.889.10/11/99-----

140 3748

jc714 Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, 10/11/99
jc541, Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos,
60/164.889.10/11/99

Archivo Número: A0000203L1-01CA

Córrreo Expreso No.: EJ 676 402 195 US

Coloque un signo más (+) dentro de este casillero → [+]

Archivo No.A0000203L1-01CA

CARATULA DE SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA

(Gran Empresa)

La presente es un pedido de presentación de Solicitud Provisoria conforme al Título 37, artículo 1.53(b)(2) del Código de Normas Federales

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)
Ronald Lynn	Merriman	5929 Lohr Lake Court, Ann Arbor, Michigan 48108, Estados Unidos de América
☐ Se mencionan inventores adicionales en la página 2 adjunta a la presente.		
TITULO DE LA INVENCION (280 caracteres máximo)		
QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN		

141 32

DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA					
Dirija toda la correspondencia a:					
Número de Cliente			→ Coloque la Etiqueta de Código de Barras del Número de Cliente aquí		
O					
☒ Nombre de Empresa o Persona Física		Charles W. Ashbrook			
Domicilio		Warner-Lambert Company			
Domicilio		2800 Plymouth Road			
Ciudad		Ann Arbor	Estado	Michigan	C.P. 48105
País		Estados Unidos	Teléfono	734-622-5215	Fax 734-622-1553
PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (marque lo que corresponda)					
[x] Memoria Descriptiva Número de páginas [17]					
[x] Dibujos Número de páginas [1]					
[x] Otros (especifique) 11 reivindicaciones, 2 páginas					
Resumen, 1 página					
FORMA DE PAGO DEL ARANCEL DE PRESENTACION PARA ESTA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (marque una opción)					

33
142

[] Se adjunta cheque u orden de pago para cubrir el arancel de presentación [x] Por la presente se autoriza al Comisario a debitar el arancel de presentación o a acreditar todo pago excedente a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455.	IMPORTE DEL	
	ARANCEL DE PRESENTACION	\$150,00

La invención fue hecha por una repartición del Gobierno de los Estados Unidos o conforme a un contrato celebrado con una repartición del Gobierno de Estados Unidos.

X No

___ Si, el nombre de la repartición del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato es _____

Presentado respetuosamente por:

FIRMA: Charles W. Ashbrook. Fecha: 10 de noviembre de 1999

ACLARACION DE FIRMA: Charles W. Ashbrook. Reg.No. 27.610

(si corresponde)

Teléfono: 734-622-5215

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231

151
3748
143

CARATULA PARA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (Gran Empresa)

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)

Certificado de Envío por Correo Expreso

Por la presente certifico que esta carátula de solicitud de patente provisoria y el arancel se depositan el 10/11/99, en el Servicio Postal de Estados Unidos como servicio de "Correo Expreso al Destinatario" conforme al Título 37, artículo 1.10 del Código de Normas Federales y está dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231. [Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Firma del Remitente de Correspondencia.

Diane L. Ostrowski (EJ676402195US)

Aclaración de firma del Remitente de Correspondencia

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231-

1520
3-11
5144

Archivo Número: A0000203L1-01CA

Correo Expreso No. EJ 676 402 195 US

A0000203L1-01CA

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN

DM_ARCHIVO/PD A0000203L1

158
279
145

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un método para tratar tumores utilizando combinaciones de agentes oncolíticos conocidos. El uso de los agentes juntos proporciona inesperadamente una eficacia mayor que si se emplean agentes simples solamente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La quimioterapia del cáncer ha avanzado sustancialmente en años recientes. Muchos tumores se han tratado efectivamente utilizando compuestos que son ya sea productos que ocurren naturalmente o agentes sintéticos. La quimioterapia del cáncer con frecuencia ocasiona el uso de una combinación de agentes, generalmente como un medio para proporcionar efectos terapéuticos mayores y reducir los efectos tóxicos que se encuentran con frecuencia con los agentes individuales cuando se usan solos.

En la actualidad, hemos descubierto una única combinación de agentes oncolíticos conocidos que exhibe un importante efecto sinérgico. La combinación utiliza el agente acetildinalina, junto con paclitaxel y/o carboplatina. La

combinación es especialmente efectiva en el tratamiento a los pacientes con tumores sólidos, especialmente cáncer de pulmón de célula no pequeña y otros tumores sólidos avanzados.

La acetildinalina es 4-acetilamino-N-(2'-aminofenil)-benzamida. Es también conocida como CI-994. Se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5.137.918, que se incorpora a la presente a modo de referencia para su enseñanza de cómo hacer acetildinalina, cómo formularla en formas de dosificación, y cómo usarla para tratar cánceres tal como el cáncer de colon y adenocarcinomas. La acetildinalina también se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5.795.909 como un posible conjugado para el tratamiento del cáncer.

El paclitaxel es un inhibidor mitótico de producto natural. Es un agente antimicrotúbulo que promueve la reunión de microtúbulos de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos previniendo la despolimerización. Esta estabilidad da como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, el paclitaxel induce a formaciones o fascículos anormales de microtúbulos a través del ciclo de la célula y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis. El paclitaxel se indica principalmente para el carcinoma ovárico y cáncer de mamas, aunque también es útil en el

157
28-12
147

tratamiento de otros cánceres. El uso del paclitaxel generalmente está acompañado por efectos colaterales no deseados, incluyendo reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, bradicardia, hipertensión, náuseas y vómitos, y reacciones en el lugar de la inyección. El paclitaxel se encuentra comercialmente disponible como Taxol® (Bristol-Myers Squibb).

Un objeto de esta invención es proporcionar un método para tratar cánceres, especialmente tumores sólidos avanzados, con una combinación que comprende acetildinalina junto con paclitaxel. Otro objeto es proporcionar una composición que comprende cantidades sinérgicas de acetildinalina y paclitaxel.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con una combinación sinérgica de agentes antineoplásicos, y con un método para tratar tumores que comprenden la administración de la combinación. La invención más particularmente proporciona una composición que comprende, como primer componente, la acetildinalina, y como segundo componente el paclitaxel.

Las composiciones de esta invención consisten esencialmente en los principios activos antes mencionados, o

301
48

sales adecuadas de los mismos, junto con excipientes comunes diluyentes y portadores.

En otra realización de la invención, proporcionamos un método para tratar cáncer que comprende la administración a un animal que necesita del tratamiento, de una cantidad efectiva de una combinación de acetildinalina con paclitaxel.

Un método preferido incluye el tratamiento de tumores sólidos.

Otro método preferido emplea una cantidad antitumor de acetildinalina y una cantidad efectiva de paclitaxel para tratar cánceres susceptibles, incluyendo el cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC), cáncer de mamas, cáncer de ovarios, cáncer de cabeza y cuello de útero, mielomas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Otra realización de la invención es un juego que comprende en un compartimento una dosificación de acetildinalina, y en otro compartimento una dosificación de paclitaxel.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la sinergia de CI-994 y paclitaxel en las células del cáncer de colon del ratón.

40/149

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos a ser utilizados en el método de esta invención serán administrados en dosis comúnmente empleadas clínicamente. Dichas dosis se calcularán del modo normal, por ejemplo en el área superficial del cuerpo. La acetildinalina será administrada, por ejemplo, en dosis de 1,0 mg/m² a 50 mg/m², preferentemente de 2,0 mg/m² a 10,0 mg/m². Idealmente, la acetildinalina se administrará a una dosis que producirá niveles plasmáticos de 5 a 100 µg/mL. La acetildinalina típicamente es administrada oralmente, por ejemplo, como cápsulas que tienen principio activo en las cantidades de 2,5, 5, y 25 mg por cápsula. La acetildinalina se administrará diariamente en los mismos niveles de dosis durante todo el período de tratamiento, típicamente durante 15 a 30 días. Los períodos de tratamiento múltiples se pueden practicar, tal como lo indica el profesional médico tratante y el paciente particular y la condición a ser tratada.

El paclitaxel es una droga citotóxica anticáncer, y se debe tener cuidado en el manejo del agente. El paclitaxel, típicamente se suministra en viales, y se diluye antes de la administración mediante infusión intravenosa. Los diluyentes típicos incluyen cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%. La concentración final para la infusión generalmente es alrededor

de 0,3 a 1,2 mg/mL. El paclitaxel está comercialmente disponible en varias concentraciones, por ejemplo, 30 mg/5 mL en viales multidosis, 100 mg/16,7 mL en viales multidosis, y 300 mg/50 mL en viales multidosis. El producto generalmente se administra, para el tratamiento del cáncer de ovarios por ejemplo, a dosis de aproximadamente 135 mg/m² a 175 mg/m² durante 3 horas cada tres semanas.

El agente es un tratamiento efectivo para el carcinoma de mamas a dosis de 175 mg/m² administradas IV durante 3 horas cada 3 semanas. Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, el paclitaxel es generalmente administrado IV a 135 mg/m² durante 3 horas cada 3 semanas, o a 100 mg/m² durante 3 horas cada 2 semanas. En general, la intensidad de la dosis de paclitaxel será aproximadamente 45 a 50 mg/m²/semana.

Las combinaciones suministradas por esta invención han sido evaluadas en varios sistemas de ensayo, y los datos se pueden analizar utilizando un programa estándar para cuantificar sinergismo, aditivismo y antagonismo entre los agentes anticáncer. El programa preferentemente utilizado es el descrito por Chou y Talalay, en "New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy", Academic Press, 1987, Capítulo 2.

El método se basa en el principio de efecto medio de la ley de masa-acción usando un sistema cinético de enzima como un modelo. La ecuación es simple y describe las relaciones entre la dosis y el efecto sin tener en cuenta el tamaño de la

$$f_s/f_u = (D/D_m)^m$$

$$D = D_m [f_s/(1 - f_s)]^{1/m}$$

curva dosis-efecto. Dos ecuaciones básicas constituyen los pilares de esta metodología. Para relacionar dosis y efecto para una droga simple de la manera más simple posible, la ecuación de efecto medio derivada por Chou se da por:

donde el lado derecho representa la dosis y el lado izquierdo representa el efecto, en donde f_s y f_u son las fracciones afectadas y no afectadas, respectivamente, D es la dosis, D_m es la dosis de efecto medio que significa la potencia, y m es un coeficiente que significa la forma de la curva dosis-efecto. A partir de esta ecuación Chou y Talalay derivaron la ecuación general para dos o más drogas:

$$\left[\frac{(f_s)_{1,2}}{(f_u)_{1,2}} \right]^{1/m} = \left[\frac{(f_s)_1}{(f_u)_1} \right]^{1/m} + \left[\frac{(f_s)_2}{(f_u)_2} \right]^{1/m} = + \alpha \left[\frac{(f_s)_1 (f_s)_2}{(f_u)_1 (f_u)_2} \right]^{1/m}$$

$$= \frac{(D)_1}{(D_m)_1} + \frac{(D)_2}{(D_m)_2} = \frac{\alpha (D)_1 (D)_2}{(D_m)_1 (D_m)_2}$$

donde $m = 1$ es para la cinética tipo Michaelis-Menten del primer orden y $m > 1$ (o $m < 1$) es para la cinética tipo Hill de orden superior (u orden inferior). Cuando $\alpha = 0$, el tercer término en el lado derecho desaparece y cuando $\alpha = 1$, el tercer término se conserva. $\alpha = 0$ se usa para drogas mutuamente exclusivas y $\alpha = 1$ se usa para drogas mutuamente no exclusivas. Para las drogas que tienen modos de acción iguales o similares, los efectos de ambas drogas son mutuamente exclusivos. Para las drogas que tienen diferentes modos de acción o actúan independientemente, los efectos de ambas drogas son mutuamente no exclusivos.

Un gráfico de fracción afectada (F_a) versus el índice de combinación (CI) se denomina gráfico F_a -CI. Este gráfico indica sinergismo, aditividad o antagonismo de dos drogas en varios niveles de efecto en una mezcla que se diluye serialmente. Si se preparan varias mezclas, es posible estimar el índice de combinación óptima para sinergia máxima. Los niveles de efecto diferentes dan diferentes grados de sinergismo, aditivismo o antagonismo. Los valores $CI < 1$ indican sinergismo; los valores $CI > 1$ indican antagonismo, y los valores CI que son uno u oscilan alrededor de uno indican aditivismo. Para los agentes anticáncer, el sinergismo a niveles de alto efecto (F_a) es clínicamente más relevante a niveles bajos de F_a .

Si bien la acetildinalina (CI-994) no ha sido aprobada para uso clínico, ha sido evaluada sin embargo en varias pruebas clínicas. En uno de esos estudios, los pacientes fueron tratados usando un esquema de intensificación de dosis que aumentaba tanto la dosis diaria como la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes habían recibido extensivas antes de la quimioterapia. La dosis máxima tolerada (MTD) fue 15 mg/m²/día cuando la duración del tratamiento fue de 14 días consecutivos. Para permitir un tratamiento más prolongado, se estudiaron dosis inferiores. Usando un programa de 8 semanas de terapia diaria continua, seguida por un período de "vacaciones de la droga" de 2 semanas, la MTD fue 8 mg/m²/día. La toxicidad de límite de dosis fue la trombocitopenia o neutropenia, que generalmente se presenta dentro del mes de inicio de la terapia. Los recuentos de sangre tendieron a estabilizarse aún con el tratamiento continuo y a recuperarse rápidamente cuando se interrumpió el tratamiento. No hubo evidencia de toxicidad acumulativa después de cursos repetidos y exposiciones prolongadas a CI-994. Otras toxicidades incluyeron náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, fatiga, mucositis, dolor de cabeza, deshidratación, y aumentos en los valores de prueba de la función hepática y renal. Las respuestas incluyeron una respuesta parcial en un paciente fuertemente tratado con anterioridad con NSCLC y una

respuesta menor en un paciente con cáncer de célula renal y NSCLC.

Se condujo un estudio adicional en Fase 1 en pacientes con leucemia aguda recurrente u otra malignidad hematológica usando un programa de dosificación de 5 días de altas dosis una vez por día. La MTD fue 135 mg/m²/día. La toxicidad de límite de dosis fue toxicidad aguda del SNC manifestada como sedación y somnolencia. Otros efectos adversos incluyeron náuseas, vómitos, hipotensión que resulta de la deshidratación, hipocalcemia, dolor de cabeza, y en un paciente cada uno, pancreatitis aguda, un síndrome piramidal caracterizado por hiperreflexia y reflejos bilaterales de Babinski, y sepsis. Las toxicidades hematológicas no se pudieron evaluar en esta población de pacientes. Dos pacientes con AML desarrollaron síndrome de lisis de tumor, resultando en una muerte. Se observaron disminuciones transitorias en los recuentos de glóbulos blancos periféricos.

Un programa de Fase 2 se está conduciendo actualmente con CI-994, usado como un agente simple. El régimen de dosificación es 8 mg/m² administrado diariamente en forma oral. Se han tratado más de 100 pacientes, incluyendo pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de célula renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello de útero, cáncer de ovario, mieloma, cáncer de próstata, y cáncer de mamas.

Algunos pacientes han tolerado aumentos de dosis a 10 mg/m², mientras que algunos pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia, y luego lo reiniciaron con CI-994 en dosis menores. Los eventos adversos han sido similares a los observados en el protocolo de dosificación crónica de Fase 1. La trombocitopenia ha sido la toxicidad de límite de dosis. Se han reportado eventos adversos neurológicos no frecuentes incluyendo parestesias, confusión y alucinaciones. Se han observado respuestas objetivas en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña. El beneficio clínico se ha reportado en pacientes con cáncer de célula renal.

En el estudio de Fase 1 de tumor sólido, las dosis de CI-994 se administraron oralmente siguiendo un periodo de ayuno, y las muestras de sangre se recolectaron para los análisis farmacocinéticos. Los resultados preliminares indican que el nivel máximo de sangre se logra aproximadamente 1 a 2 horas después de la ingestión, y la vida media de eliminación terminal de CI-994 es aproximadamente 15 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas de CI-994 logradas con niveles de dosis en aumento fueron menos que proporcional a la dosis. La vida media de eliminación terminal y el índice de depuración aparente fueron independientes de la dosis administrada.

156
164
164

Un objetivo adicional de este estudio fue determinar si tomando CI-994 con la comida afectaba su índice o grado de absorción. A doce pacientes en ayuno se les administró una dosis simple de CI-994, 8 mg/m². Una semana después, se les administró a los mismos pacientes la misma dosis de CI-994 con una comida normal. Los análisis de datos farmacocinéticos revelaron que CI-994 se puede tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los estudios de balance de masa/vía de eliminación no se han conducido en humanos. Los estudios en animales indican que la vía principal de eliminación es a través de la excreción renal, con 80% y 62% de droga radiomarcada que aparece en la orina de los monos y ratas, respectivamente, dentro de las 24 horas.

Los siguientes ejemplos detallados establecen además la sinergia entre CI-994 y paclitaxel y/o carboplatina.

EJEMPLO 1

Las combinaciones sinérgicas proporcionadas por esta invención han sido evaluadas en estudios estándares de quimioterapia usando ratones BALB/C hembra con un peso de 18 a 20 gramos. Los ratones de prueba se obtuvieron de Charles River Laboratories, Wilmington, MA. En el día 0 de la prueba,

se le implantó quirúrgicamente a cada ratón (subcutáneamente) un fragmento de tumor de carcinoma de célula pulmonar escamosa LC-12, con un peso aproximado de 30 mg. Los ratones se pesaron semanalmente, y el tamaño del tumor (ancho y largo en mm) se midió dos veces cada semana con calibres estándares. La masa del tumor para cada animal se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Masa} = \frac{(a \times b^2)}{2},$$

donde "a" es el ancho del tumor en mm, y "b" es la longitud en mm. La evaluación de la actividad anticáncer se estableció por la fórmula T-C, donde "T" y "C" son el tiempo medio (en días) requeridos para los tumores tratados y de control (respectivamente) para alcanzar un tamaño predeterminado de 750 mg (el "tamaño de evaluación"). La actividad antitumor se evaluó de acuerdo con cuatro parámetros: (1) respuesta parcial del tumor (PR); (2) respuesta completa del tumor (CR); (3) supervivencia libre de tumor (TF); y (4) retraso de crecimiento del tumor (TL). El retraso de crecimiento del tumor se expresa como un valor T-C, donde T son los días medios requeridos para los tumores del grupo de tratamiento para alcanzar un tamaño predeterminado (por ejemplo 750 mg), y C son los días medios para los tumores del grupo de control para alcanzar este tamaño. A partir del valor de retraso de

crecimiento del tumor, la destrucción neta de la célula del tumor $\log_{10}$ se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Destrucción neta de la célula del tumor } \log_{10} = [(T-C) - Rx] / 3,32 \times Td$$

donde Td son los días para que el volumen del tumor se duplique, y Rx es el total de días de tratamiento. El Td se estima de la línea recta mejor ajustada de un gráfico lineal de log de los tumores del grupo de control en crecimiento exponencial (gama de 200 a 800 mg). La conversión de los valores T-C a la destrucción de la célula $\log_{10}$ es posible porque el Td para los tumores que vuelven a desarrollarse después del tratamiento es aproximadamente el mismo que para los ratones de control no tratados. El valor de destrucción neta $\log_{10}$ normaliza los datos de eficacia para el crecimiento del tumor durante los regímenes de tratamiento de duración variada y proporciona una estimación de si se puede presentar una regresión verdadera del tumor. Los valores positivos indican que ocurrió una reducción verdadera del peso del tumor. Los valores negativos indican que el tumor realmente creció (aunque posiblemente más lentamente) durante el tratamiento. Los sobrevivientes libres de tumor fueron excluidos de estos cálculos.

159
+62
+62

La acetildinalina se suspendió en metilcelulosa acuosa al 0,5% y se administró oralmente en varias dosificaciones en volúmenes de 0,5 mL. El taxol se disolvió en solución salina acuosa al 0,1% y se administró de manera intravenosa en varios niveles de dosificación en inyecciones de 0,5 mL.

Los animales se dividieron en grupos de ocho animales cada uno. Un grupo sirvió como controles y no recibió tratamientos con droga. Cuatro grupos recibieron dosis orales de acetildinalina solamente a un nivel especificado de droga activa (7,5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, y 60 mg/kg). La acetildinalina se administró diariamente en los Días 11-15 (el Día 0 es cuando se implantó el tumor), Días 18-22, y Días 25-29. Un grupo recibió Taxol solamente a dosis de 15 y 20 mg/kg. Cuatro grupos recibieron acetildinalina en las dosis mencionadas, en combinación con 15 mg/kg de Taxol, y otros cuatro grupos recibieron acetildinalina en las dosis mencionadas en combinación con Taxol a 20 mg/kg.

RESULTADOS Y CONCLUSIÓN

Los efectos antitumor que se producen cuando se usa CI-994 en combinaciones con Taxol se muestran en la Tabla 1. La dosis máxima tolerada (MTD) de CI-994 fue 60 mg/kg/día. Esta dosis produjo un índice de respuesta completa del tumor del

12,5% y no hubo respuestas parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente al CI-994 fue de 14,9 días. Este retraso representa una destrucción neta de la célula del tumor de $-0,18 \log_{10}$. Ninguno de los ratones estuvo libre de tumor cuando el estudio finalizó 74 días después del último tratamiento con CI-994. La CI-994 a 30 mg/kg/día (50% su MTD) no produjo respuestas completas ni parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor producido por esta dosis fue 3,2 días, que representa una destrucción neta de la célula del tumor de $-0,7 \log_{10}$. La MTD de Taxol fue 20 mg/kg/día. Esta dosis no produjo respuestas completas o parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor producido por esta dosis fue 2,5 días. Esto representa una destrucción neta de la célula del tumor de $-0,07 \log_{10}$.

La CI-994 no se pudo administrar en su MTD con Taxol en su MTD debido a letalidad inaceptable y pérdida de peso. Sin embargo, la CI-994 se pudo administrar al 50% de su MTD con Taxol en su MTD. Esta combinación produjo índices de respuestas completas y parciales del tumor de 37,5% a 25%, respectivamente. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente a esta combinación fue de 17,7 días, que representa destrucciones netas de células del tumor de $-0,06 \log_{10}$. Hubo un 12,5% de ratones sin tumor

161/68

cuando el estudio finalizó a los 74 días después del último tratamiento con CI-994.

La mejor actividad antitumor se observó cuando se administró CI-994 en su MTD con Taxol al 50% de su MTD. Esta combinación produjo un índice de respuesta completa del tumor del 100% y 100% de los ratones todavía seguían sin tumor cuando el estudio finalizó 74 días después del último tratamiento con CI-994.

Estos resultados indican que la actividad antitumor es más que aditiva cuando se administra CI-994 en su MTD al mismo tiempo que Taxol el 50% de su MTD.

Tabla 1

Efecto antitumor de las combinaciones de CI-994 y Taxol en el Modelo de Tumor de Pulmón del Ratón LC-12: Efecto del tratamiento simultáneo contra el tumor de etapa avanzada

CI-994		Taxol		Muertes tóxicas	t en peso Cambio ^b	Efecto Antitumor:				
Dosis ^a	Programa	Dosis ^a	Programa			CR ^c	PR ^d	% Libre de Tumor ^e	T-C ^f (+)	Destrucción neta Log ₁₀ ^g
--	--	--	--	0/8	+15,5	0/8	0/8	0/8	0,0	0,0
7,5	11-15, 16-22, 25-29	--	--	0/8	+10,6	0/8	0/8	0/8	2,0	-0,75
15,0	--	--	--	0/8	+3,4	0/8	0/8	0/8	0,5	-0,82
30,0	--	--	--	0/8	-1,4	0/8	0/8	0/8	3,2	-0,70
60,0	--	--	--	0/8	-4,4	0/8	0/8	0/8	14,9	-0,18
--	--	15	11-15	0/8	-3,9	0/8	0/8	0/8	0,0	-0,22
--	--	20	--	0/8	-8,2	0/8	0/8	0/8	2,5	-0,07
7,5	11-15, 16-22, 25-29	15	11-15	0/8	-3,2	0/8	0/8	0/8	2,2 (2,0)	-0,74
15,0	--	--	--	0/7	-13,1	1/8	0/8	1/8	5,3 (0,5)	-0,47
30,0	--	--	--	0/8	-14,1	1/8	5/8	1/8	-3,9 (3,2)	-0,23
60,0	--	--	--	0/8	-17,1	8/8	--	8/8	>103,0 (14,9)	>3,72
7,5	11-15, 16-22, 25-29	20	11-15	0/8	-10,1	0/8	0/8	0/8	2,5 (4,5)	-0,73
15,0	--	--	--	1/8	-11,6	1/8	2/8	1/8	8,9 (3,0)	-0,45
30,0	--	--	--	0/8	-13,9	3/8	2/8	1/8	17,7 (5,7)	-0,06
60,0	--	--	--	3/8	-20,0	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Tóxico

a Las dosis están expresadas en mg/kg/día

b Una pérdida de peso es lo máximo que se observa durante el tratamiento; un aumento de peso es el peso observado al final del tratamiento.

c La respuesta completa (CR) se define como la fracción de tumores que tuvo un 100% de disminución en la masa del tumor durante el estudio.

d La respuesta parcial (PR) se define como la fracción de tumores que tuvo al menos un 50% de disminución en la masa del tumor medible durante el estudio.

e El porcentaje libre de tumor representa a los ratones que han presentado un tumor no detectable cuando el estudio finalizó en el Día 103.

f La diferencia en días para los tumores tratados y de control para alcanzar los 750 mg. El valor entre paréntesis representa el valor T-C calculado para un efecto antitumor aditivo.

g La destrucción neta de la célula del tumor log₁₀ se calculó a partir del valor T-C como se describió en Materiales y Métodos.

278
162

EJEMPLO 2

La combinación de CI-994 más paclitaxel fue evaluada en las células del carcinoma de colon del ratón (26:10 células recombinantes), y el dato fue analizado de acuerdo con el programa Chou y Talalay que estableció que ambas combinaciones son sinérgicas.

Las células del carcinoma de colon del ratón se sembraron en placas de cultivo de 96 orificios en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternero al 20% y 10 µg/mL de insulina. Se agregaron varias concentraciones juntas de CI-994 y paclitaxel 24 horas después de que las células fueran inicialmente sembradas en las placas de cultivo y se dejaron unir. El efecto de CI-994 y Taxol solamente y en combinación sobre la proliferación del carcinoma de colon se determinó después de 96 horas de incubación a 37° usando el ensayo SRB (Skehan P., Stoneng R., Scudiero D., et al. *New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening*, *J Natl. Cancer Inst.*, 1990;82:1107-1112). El dato de la quimioterapia de combinación se analizó usando el programa Biosoft, "Análisis del Efecto de la Dosis con Microcomputadoras para PC IBM", que es un programa estándar para cuantificar el sinérgismo, aditivismo, y el antagonismo entre los agentes anticáncer, y se basa en el principio de efecto medio de la ley masa-acción usando un modelo de sistema cinético de enzima

164-132
164

descripto por Chou y Talalay. Los gráficos de la fracción afectada (Fa) versus el índice de combinación (CI) se denominan gráficos Fa-CI. Estos gráficos indican sinergismo, aditivismo, o antagonismo de 2 drogas en varios niveles de efecto en una mezcla que se diluye serialmente. Si se realizan varias mezclas, es posible estimar el índice de combinación óptimo para la máxima sinergia. Los diferentes niveles de efecto generalmente dan diferentes grados de sinergismo, aditivismo, o antagonismo. Los valores $CI < 1$ indican sinergismo; los valores $CI > 1$ indican antagonismo y los valores que oscilan alrededor de 1 como una línea recta indican aditividad. La Figura 1 muestra gráficos Fa-CI representativos para CI-994 más Taxol. En los gráficos, los valores CI sobre la gama completa de Fa son menores a uno, indicando sinergia para las combinaciones de droga.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA TERAPIA DE COMBINACIÓN

Este es un estudio multicéntrico, abierto de Fase 1 de CI-994 administrado en combinación con paclitaxel a pacientes con tumores sólidos avanzados.

Los objetivos de este estudio son determinar (1) la dosis máxima tolerada (MTD), (2) la dosis recomendada Fase 2, (3) la farmacocinética, (4) el perfil de seguridad, y (5) para observar la actividad antitumor de la CI-994 cuando se

administra en combinación con paclitaxel a pacientes con tumores sólidos avanzados. El punto final de la eficacia primaria es lograr ya sea una respuesta parcial (PR) o una respuesta completa (CR). Los puntos finales secundarios incluyen tiempo para PR o CR, duración de PR o CR, y supervivencia.

El paclitaxel se administra como una infusión intravenosa a intervalos de 3 semanas durante el curso del tratamiento, usando una dosis inicial de 135 mg/m². La CI-994 se administra oralmente como una dosis diaria durante 21 días de un curso de 28 días, comenzando en el Día 1. Los pacientes pueden recibir cursos subsecuentes de tratamiento basados en la tolerancia y respuesta individual a la terapia. Los pacientes cuya enfermedad no responde o quienes desarrollan eventos adversos intolerables son retirados del tratamiento de estudio.

El nivel de dosis inicial de CI-994 es 4 mg/m². Un mínimo de tres pacientes serán tratados en cada nivel de dosis. Los niveles de dosis aumentaron en 2 mg/m² hasta alcanzar la MTD. Diez pacientes adicionales se deben tratar en el nivel de dosis recomendado para los estudios de Fase 2, que se espera que sea la MTD o un nivel de dosis inferior al MTD.

Una vez que el paciente comienza el tratamiento de estudio, la adición de otro tratamiento para el cáncer confundirá la evaluación de la seguridad y la eficacia y por esta razón no es permitida. Esta restricción evita la adición

166 124 121

de agentes citotóxicos sistémicos, hormonales, inmunológicos, u otros agentes biológicos mientras que el paciente está en la fase de tratamiento de este protocolo. Los pacientes que requieren radioterapia paliativa mientras están en estudio generalmente se considera que tienen enfermedad progresiva y, a menos que exista información obligatoria contraria, deben discontinuar la medicación de estudio. Los pacientes que desarrollan nuevas metástasis cerebrales mientras están en estudio pueden interrumpir el tratamiento para recibir un curso de irradiación craneal, luego pueden reiniciar la medicación de estudio después de un período de recuperación de al menos 1 semana.

Los antieméticos se pueden usar según el juicio del investigador para prevención y/o tratamiento de las náuseas y los vómitos. Se debe realizar todo el esfuerzo posible para asegurar que las náuseas y los vómitos se controlen, ya que estas condiciones pueden hacer que un paciente evite tomar o absorber las dosis orales de CI-994. Este tema es particularmente relevante en los Días 1, 8 y 15, cuando también se administra gemcitabina. Debido a que la CI-994 causó sedación y somnolencia en dosis más elevadas en el programa de Fase 1, se deben usar antieméticos que por lo menos tienen menor probabilidad de causar efectos colaterales.

Los factores que estimulan la colonia se puede usar a juicio del investigador para tratar episodios de mielosupresión severa que se complican por infección, pero no se deben usar de otro modo para soportar recuentos bajos de sangre o para mantener la intensidad de la dosis.

Si se cumplen los criterios para una Respuesta Completa (CR), administrar 2 cursos adicionales de tratamiento más allá de la confirmación de la CR y luego volver a evaluar completamente el estado de enfermedad del paciente. Si se considera que el paciente está clínicamente libre de la enfermedad en ese momento, discontinuar la gemcitabina y continuar para administrar CI-994 durante 3 meses más, usando la misma dosis y programa (3 semanas sí/1 semana no). En ese momento, volver a evaluar completamente el estado de enfermedad del paciente. Si el paciente está aún en CR, el investigador debe evaluar los riesgos y los beneficios potenciales para continuar el tratamiento con CI-994.

Cursos de Tratamiento

Un curso de tratamiento consiste en Taxol administrado intravenosamente en el Día 1 de un curso de 28 días más CI-994 administrado oralmente todos los días, comenzando en el Día 1, durante 21 días de un curso de 28 días. Los cursos se deben repetir en el Día 29 si ha habido una recuperación adecuada de los eventos adversos y mielosupresión, definido como

parámetros no hematológicos de Grado ≤ 1 , recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$, y recuento absoluto de neutrófilo $\geq 1500/\mu\text{L}$. Los cursos subsecuentes se puede demorar por intervalos semanales hasta 3 semanas. Si no se ha presentado recuperación en el Día 50; el paciente debe discontinuar la medicación de estudio.

Dosificación de Taxol

La dosis inicial de Taxol en cada curso es $135 \text{ mg}/\text{m}^2$, administrado como una infusión intravenosa de 3 horas. Los ajustes de dosis se pueden requerir durante un curso de tratamiento. Siga las recomendaciones del fabricante para información concerniente a la preparación y administración.

Niveles de dosis de CI-994

Las dosis de CI-994 se calculan en base al área superficial del cuerpo (BSA) y se debe redondear a la concentración más cercana de cápsula disponible. La CI-994 está disponible en concentraciones de cápsula de 2,5, 5, y 25 mg. Las dosis se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

El nivel de dosis inicial de CI-994 es $4 \text{ mg}/\text{m}^2$. Los niveles de dosis subsecuentes se aumentarán (o disminuirán si es necesario) por un aumento fijo de $2 \text{ mg}/\text{m}^2$ hasta que se determine la MTD. Los pacientes individuales pueden no recibir intensificaciones de dosis de gemcitabina o CI-994 en cursos

127/169

subsecuentes. Los pacientes pueden recibir una dosis inferior de CI-994 en un curso subsecuente si se experimentan toxicidades que limitan la dosis.

Tres nuevos pacientes serán evaluados en cada nuevo nivel de dosis. El tiempo mínimo que estos pacientes deben seguir es de 4 semanas antes que se pueda abrir un nuevo nivel de dosis (a menos que el tratamiento sea interrumpido más temprano y el paciente se recupere de los eventos adversos). Si ninguno de estos pacientes experimenta una toxicidad de límite de dosis, el próximo nivel de dosis más elevado será abierto. Si un paciente desarrolla una toxicidad de límite de dosis, tres pacientes más serán inscriptos en el nivel de dosis. Si ≥ 2 de 6 pacientes experimentan una toxicidad de límite de dosis en el mismo nivel, ese nivel de dosis será considerado la MTD.

Un paciente que se puede evaluar se define como aquel que recibe 3 dosis semanales de gemcitabina más al menos 80% de las dosis de CI-994 (≥ 17 dosis), o un paciente cuyo curso de tratamiento fue discontinuado con anticipación o no fue obediente (< 17 dosis) debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento. Un paciente que tomó menos de 17 dosis de CI-994 o no completó el curso del tratamiento debido a razones no relacionadas con el tratamiento (por ejemplo, visitas perdidas, quedarse sin suministro de CI-994, desarrollo de una condición médica coexistente que hizo que el paciente no pueda

170
178
179

tragar las cápsulas, desarrollo de una enfermedad rápidamente progresiva) no es considerado un paciente que no se puede evaluar para la tolerancia de ese nivel de dosis.

Los pacientes deben ser alentados para tomar su dosis de CI-994 a aproximadamente la misma hora todos los días. Sin embargo, una variación de hasta 12 horas de cualquier manera es permitida para cualquier dosis dada, antes que perder una dosis del día. Si un paciente se olvida de tomar la dosis del día por completo, se lo debe instruir de no "compensar" al día siguiente. Si un paciente vomita en cualquier momento después de tomar una dosis de CI-994, se le debe instruir de no "compensar", sino de recuperar las dosis subsecuentes el día siguiente como se prescribió.

En los Días 1, 8 y 15, la dosis de CI-994 se debe administrar 2 horas antes de la dosis de gemcitabina, para asegurar la absorción máxima en el caso de que el paciente desarrolle vómitos después de la dosis de gemcitabina.

Una vez que la MTD es determinada, 10 pacientes más serán tratados en el nivel de dosis de Fase 2, lo que se espera que sea la MTD o un nivel de dosis por debajo de la MTD.

Ajustes de Dosis durante un curso

La continuación de Taxol y CI-994 durante un curso depende de la tolerancia del paciente y de los parámetros

171
2

requerir en los Días 8 y 15, como lo recomienda el fabricante y se muestra en la tabla más adelante. La dosis de CI-994 no se debe aumentar o disminuir durante el curso del tratamiento, aunque se puede requerir una terminación temprana, como se describe más adelante. Si ambas medicaciones de estudio se deben interrumpir antes de que se complete un curso, luego comenzar otro curso usando una dosis reducida de CI-994.

La decisión de discontinuar la dosificación de CI-994 durante un curso se basa en eventos adversos o resultados de hematología en cualquier momento. Ejemplo: Un paciente tiene un recuento de plaquetas en el Día 11 de 45.000/ μ L. Instruir al paciente para que deje de tomar las cápsulas de CI-994 (y devolver todos los envases de la medicación de estudio al lugar). Obtener otro CBC en el Día 15. Si el recuento de plaquetas en el Día 15 es 50.000 a 99.000/ μ L, administrar 75% de la dosis de Taxol calculada pero no volver a instituir la dosificación de CI-994. Si el recuento de plaquetas en el Día 15 permanece por debajo de los 50.000/ μ L, no volver a tratar con gemcitabina. Considerar este curso terminado y seguir al paciente para la recuperación. En cualquier caso; el paciente puede recibir un curso de tratamiento subsecuente usando la misma dosis inicial de Taxol y una dosis de CI-994 que ha sido reducida en 2 mg/m².

172 187 177

Formulación y Estabilidad de la Droga.

El Taxol se debe obtener en las fuentes comerciales. Seguir las recomendaciones del fabricante para la preparación, administración, estabilidad y condiciones de almacenamiento.

La CI-994 se formula en cápsulas de gelatina de idéntica apariencia que contienen 2,5, 5, o 25 mg de medicación de estudio, más ingredientes inactivos de lactosa, almidón de maíz, y talco o polietilenglicol 6000. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Los datos que anteceden establecen una interacción inesperadamente favorable entre la acetildinalina y el paclitaxel. Por consiguiente, esta invención proporciona un método para tratar neoplasmas susceptibles que comprenden la administración de acetildinalina en un régimen junto con paclitaxel. La combinación generalmente incluirá cada principio activo envasado por separado, evitando así cualquier interacción entre los agentes antes de la administración. Si se desea, las drogas envasadas individualmente se pueden colocar en un estuche simple como un juego, proporcionando de este modo conveniencia al médico tratante o al asistente médico. Los neoplasmas susceptibles a ser tratados de acuerdo con esta invención incluyen tumores sólidos, especialmente tumores sólidos avanzados y cáncer de pulmón de célula no

185
173

pancreático, cáncer de cabez y cuello de útero, cáncer de
ovarios, mieloma, cáncer de próstata y cáncer de mamas.

1820
174**REIVINDICACIONES:**

1. Una combinación de agentes antineoplásicos que comprenden una cantidad antitumor de acetildinalina y una cantidad antitumor de paclitaxel.
2. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 que comprende acetildinalina formulada como una cápsula.
3. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 2 que comprende paclitaxel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulada como una solución estéril para infusión intravenosa.
4. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 3 que comprende monohidrato de Taxol.
5. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 3 que comprende paclitaxel a 30-mg/5 ml en viales.
6. Un método para tratar el cáncer que comprende la administración a un animal que necesita del tratamiento de una cantidad antitumor de una combinación de la Reivindicación 1.


SERGIO CLEUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Interpreté Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

7. Un método de acuerdo con la Reivindicación 6, en donde el cáncer tratado es cáncer de pulmón de célula no pequeña.
8. Un método de acuerdo con la Reivindicación 7, que comprende la administración de acetildinalina en combinación con Taxol.
9. Un método de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el cáncer tratado es cáncer de próstata.
10. Un método de acuerdo con la Reivindicación 8, en donde el cáncer tratado es un adenocarcinoma localmente avanzado (Etapa II o Etapa III que no puede ser resecionado) o metastásico (Etapa IV) del páncreas.
11. Un juego que comprende acetildinalina en un compartimento y paclitaxel en un segundo compartimento.

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 806900 DE DICIEMBRE 27 DEL 2000 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES


 SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

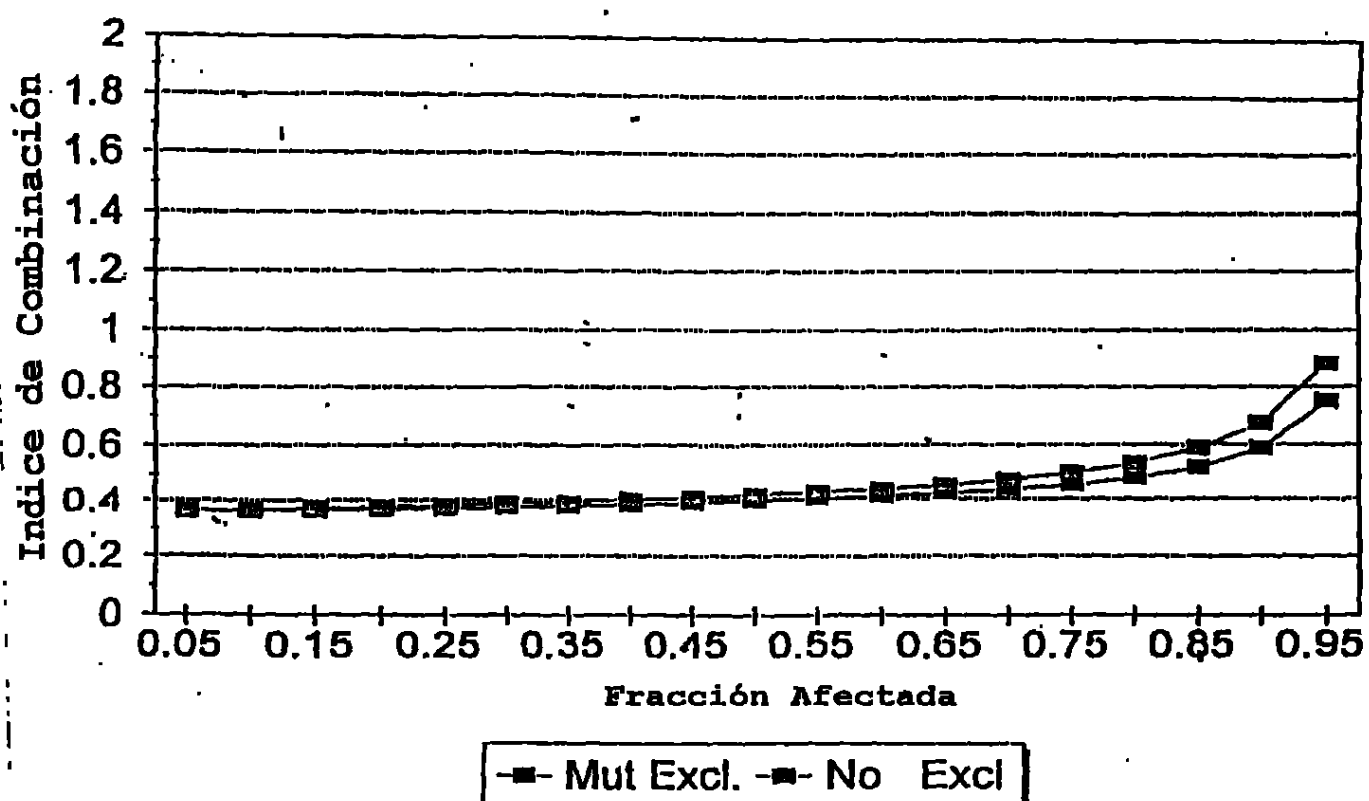
10/18
7/18
F6

RESUMEN

La acetildinalina en combinación con paclitaxel es sinérgica para tratar el cáncer.

Figura 1

Combinación de CI-994/Taxol
En Células de Colon 26:10



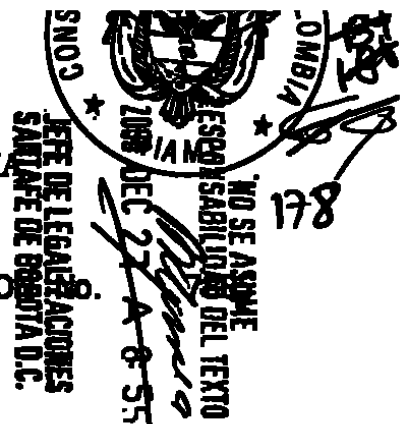
2010
car



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

Miami, 12 Diciembre 2000

AUTENTICACION



El Cónsul General CERTIFICA que el(la) señor(a) **KATHERINE HARRIS** que autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente en la fecha allí expresada las funciones de **SECRETARIO ESTADO** y que la firma y sello que aparecen en el documento como suyos son los que usa y acostumbra en sus actos oficiales. **El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.** ***

Por el Cónsul General,

DERECHOS: Timbre US\$ 7.00
Fondo Rot. US\$ 15.00


CARMEN ARAANGO GÓMEZ
CONSUL GENERAL



STATE OF FLORIDA
DEPARTMENT OF STATE

179

Notary Commissions and Certification

I, Katherine Harris, Secretary of State, do hereby certify that:

Araceli Matus-Silva

was commissioned as a Notary Public in and for the State of Florida.

Commission number: CC973596

Term beginning: October 27, 2000

Term expiring: October 26, 2004

as shown by the records of this office.

Legal Qualifications and Authority of a Florida Notary Public

A Florida Notary Public is not licensed to practice law in the State of Florida, and may not give legal advice or accept fees for legal advice.

Legal Qualifications of a Florida Notary Public: A Florida Notary Public shall be at least 18 years of age and a legal resident of Florida. A Florida Notary Public must be able to read, write, and understand the English language.

Legal Authority of a Florida Notary Public: A Notary Public may administer an oath and make a certificate thereof when it is necessary for the execution of any writing or document to be published under the seal of a Notary Public. A Notary Public is authorized to take the acknowledgments of deeds and other instruments of writing for record. A Notary Public is authorized to solemnize the rites of matrimony. A Notary Public may supervise the making of a photocopy of an original document and attest to the trueness of the copy.

Given under my hand and the Great Seal of the
State of Florida, at Tallahassee, the Capital, this
the Twenty-First day of November, A.D., 2000.



Katherine Harris

Secretary of State



DSDE 99 (1-99)

Coloured 180

PA 328941

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

November 16, 2000

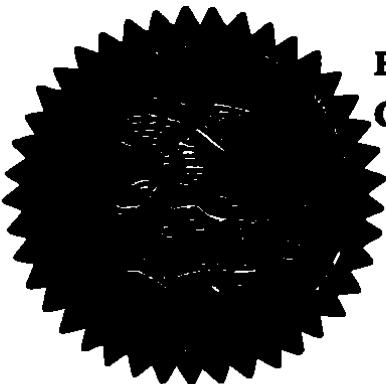
THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/222,561

FILING DATE: August 03, 2000

[Signature]

ARACELI MARIS-SELYA
Notary Public - State of Florida
My Commission Expires Oct 26, 2004
Commission # CC072896



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

[Signature]

T. LAWRENCE
Certifying Officer

08-04-00

APPROV

18

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

Docket Number: A800020312-01-CA

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)					
Given Name (last and middle if any)		Family Name or Surname		Residence (City and either State or Foreign Country)	
RONALD LYNN		MERRIMAN		6808 LOHR LAKE COURT, ANN ARBOR, MI 48106 USA	
☐ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto					
TITLE OF THE INVENTION (250 characters max)					
COMBINATION CHEMOTHERAPY					
Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS					
☐ Customer Number				Place Customer Number Bar Code Label here	
OR					
☒ Firm or Individual Name		CHARLES W. ASHERBROOK			
Address		WARNER-LAMBERT COMPANY			
Address		2808 FLYMOUTH ROAD			
City		ANN ARBOR	State	MI	ZIP 48106
Country		USA	Telephone	(734) 622-5215	Fax (734) 622-6853
ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)					
☒	Specification	Number of Pages	25		
☐	Drawing(s)	Number of Sheets			
☒	Other (specify)	15 CLAIMS ON 2 PAGES ABSTRACT ON 1 PAGE			
METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)					
☐ A check or money order is enclosed to cover the filing fee				FILING FEE AMOUNT (\$)	
☒ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fee or credit any overpayment to Deposit Account Number:		23-0455		\$150.00	
The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government.					
☒ No.					
☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are:					

Respectfully submitted

SIGNATURE 

DATE AUGUST 3, 2000

TYPED or PRINTED NAME CHARLES W. ASHERBROOK

REGISTRATION NO. 27,810
(if appropriate)

TELEPHONE (734) 622-5215

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

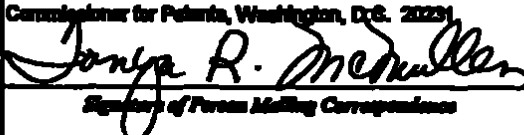
SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231



PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle if any)	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)

Certificate of Mailing by Express Mail

I certify that this application and enclosed fee is being deposited on AUGUST 3, 2000 with the U.S. Postal Service "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

Signature of Person Mailing Correspondence
TANYA R. McMULLEN
Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence
EJ707270257US
"Express Mail" Mailing Label Number

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

60222561.080300

183
2/2

A0000203L2-01CA

EXPRESS MAIL NO.: EJ70727825708)
DOCKET NO.: A0000203L2-01-CA

00E080-T9

COMBINATION CHEMOTHERAPY

DM_FILE/PD A0000203L2

184
1972
X5

-1-

COMBINATION CHEMOTHERAPY

FIELD OF THE INVENTION

The invention concerns a method for treating tumors utilizing a combination of known oncolytic agents. The use of the agents together provides unexpectedly greater efficacy than employing the single agents alone.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Cancer chemotherapy has advanced dramatically in recent years. Many tumors can be effectively treated utilizing compounds which are either naturally occurring products or synthetic agents. Cancer chemotherapy often entails use of a combination of agents, generally as a means of providing greater therapeutic effects and reducing the toxic effects that are often encountered with the individual agents when used alone.

We have now discovered a unique combination of known oncolytic agents which exhibits a dramatic synergistic effect. The combination utilizes the agent acetyldinaline, together with paclitaxel and/or carboplatin. The combination is especially effective in treating patients with solid tumors, especially nonsmall cell lung cancer and other advanced solid tumors.

Acetyldinaline is 4-acetylamino-N-(2'-aminophenyl)-benzamide. It is also known as CI-994. It is described in U.S. Patent No. 5,137,918, which is incorporated herein by reference for its teaching of how to make acetyldinaline, how to formulate it into dosage forms, and how to use it for treating cancers such as colon cancer and adenocarcinomas. It is also described in U.S. Patent No. 5,795,909 as a possible conjugate for cancer treatment.

Paclitaxel is a natural product mitotic inhibitor. It is an antimicrotubule agent that promotes the assembly of microtubules from tubulin dimers and stabilizes microtubules by preventing depolymerization. This stability results in the inhibition of the normal dynamic reorganization of the microtubule network that is essential for vital interphase and mitotic cellular functions. In addition,

60222561-080300

143
185
J

-2-

paclitaxel induces abnormal arrays or bundles of microtubules throughout the cell cycle and multiple asters of microtubules during mitosis. Paclitaxel is indicated primarily for ovarian carcinoma and breast cancer, although it is useful in treating other cancers as well. Use of paclitaxel is generally accompanied by undesirable side effects, including hypersensitivity reactions, hypotension, bradycardia, hypertension, nausea and vomiting, and injection site reactions. Paclitaxel is commercially available as Taxol® (Bristol-Myers Squibb).

Carboplatin is a bicyclic compound having platinum as a ring atom. The compound is routinely used clinically as a cancer chemotherapeutic agent, especially for ovarian carcinoma, as well as nonsmall cell lung cancer (NSCLC). Carboplatin generally is used in combination with other antineoplastic agents, and the combination use of carboplatin and paclitaxel has become widely used for treating patients with advanced NSCLC, ovarian cancer, and other serious cancers (see Calvert et al., *J. Clin. Oncol.*, 1989;7:1748-1756). Carboplatin is available commercially as Paraplatin® (Bristol-Myers Squibb). The product is supplied as a crystalline white powder in vials containing 50, 150, and 450 mg, and the powder is reconstituted with either Sterile Water for Injection, 5% Dextrose in Water, or 0.9% Sodium Chloride for Injection.

An object of this invention is to provide a method for treating cancers, especially advanced solid tumors, with a combination comprising acetyldinaline together with paclitaxel or carboplatin, or a combination comprising acetyldinaline, paclitaxel, and carboplatin. A further object is to provide a composition comprising synergistic amounts of acetyldinaline and paclitaxel, acetyldinaline and carboplatin, and acetyldinaline and both paclitaxel and carboplatin.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention relates to a synergistic combination of antineoplastic agents, and to a method for treating tumors comprising administering the combination. The invention more particularly provides a composition comprising, as a first component, acetyldinaline, and as a second component, paclitaxel or

60222561-080300

100
186
X7

-3-

carboplatin. The invention also provides a composition comprising all three agents together.

The compositions of this invention consist essentially of the above active ingredients, or suitable salts thereof, together with common excipients, diluents, and carriers.

In a further embodiment of the invention, we provide a method for treating cancer comprising administering to an animal in need of treatment an effective amount of a combination of acetyldinaline with either paclitaxel or carboplatin, or a combination of acetyldinaline, paclitaxel, and carboplatin.

A preferred method embraces treatment of solid tumors.

A further preferred method employs an antitumor amount of acetyldinaline and an effective amount of paclitaxel to treat susceptible cancers, including NSCLC, breast cancer, ovarian cancer, head and neck cancer, myelomas, prostate cancer, and pancreatic cancer.

A further preferred method employs an antitumor amount of acetyldinaline and an effective amount of carboplatin to treat susceptible cancers.

A further preferred method employs an antitumor amount of acetyldinaline plus an effective amount of paclitaxel plus an effective amount of carboplatin to treat susceptible cancers.

Another embodiment of the invention is a kit comprising in one compartment a dosage of acetyldinaline, and in another compartment a dosage of paclitaxel.

Another embodiment of the invention is a kit comprising in one compartment a dosage of acetyldinaline, and in another compartment a dosage of carboplatin.

Another embodiment of the invention is a kit comprising in one compartment a dosage of acetyldinaline, and in another compartment a dosage of paclitaxel, and in a third compartment a dosage of carboplatin.

60222561-080300

187
78

DESCRIPTION OF FIGURES

Figure 1 shows the synergy of CI-994 and paclitaxel in mouse colon cancer cells.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

5 The compounds to be utilized in the method of this invention will be administered in doses commonly employed clinically. Such doses will be calculated in the normal fashion, for example on body surface area. Acetyldinaline will be administered, for example, at doses from about 1.0 mg/m² to about 50 mg/m², preferably from about 2.0 mg/m² to about 10.0 mg/m². Ideally, 10 acetyldinaline will be administered at a dose which will produce plasma levels of about 5 to about 100 µg/mL. Acetyldinaline typically is administered orally, for example, as capsules having active ingredient in the amounts of 2.5, 5, and 25 mg per capsule. Acetyldinaline will be administered daily at about the same dose levels throughout a treatment period, typically for 15 to 30 days. Multiple 15 treatment periods can be practiced, as dictated by the attending medical practitioner and the particular patient and condition being treated.

 Paclitaxel is a cytotoxic anticancer drug, and caution should be exercised in handling the agent. Paclitaxel typically is provided in vials, and is diluted prior to administration by intravenous infusion. Typical diluents include 0.9% sodium 20 chloride, 5% dextrose. The final concentration for infusion generally is about 0.3 to about 1.2 mg/mL. Paclitaxel is commercially available in several concentrations, for instance, 30 mg/5 mL multidose vials, 100 mg/16.7 mL multidose vials, and 300 mg/50 mL multidose vials. The product generally is administered, for treatment of ovarian cancer for example, at doses of about 25 135 mg/m² to about 225 mg/m² over 3 hours every 3 weeks, generally in increments of about 25 mg/m².

 The agent is an effective treatment for carcinoma of the breast at doses of 175 mg/m² administered IV over 3 hours every 3 weeks. For treatment of

0222561-080300

188
79

AIDS-related Kaposi's sarcoma, paclitaxel generally is given IV at 135 mg/m² over 3 hours every 3 weeks, or at 100 mg/m² over 3 hours every 2 weeks. In general, the dosage intensity of paclitaxel will be about 45 to 50 mg/m²/week.

5 Carboplatin is administered as an IV infusion over a period of about 30 minutes to about 1 hour. The dosage commonly used will be about 25 mg to about 500 mg for each treatment course, for example, each day for about 12 to 14 days, followed by about 4 to 6 days of no dosing, and then repeated dosing for another 12 to 14 days.

10 In a preferred embodiment, a typical invention combination will be administered at the following doses shown in Table 1.

Table 1

Paclitaxel Dose (mg/m ² infused over 3 hours on Day 1)	Acetyldinaline Dose (oral doses administered daily on Days 1-14)
175	2.5 mg fixed dose
175	5 mg fixed dose
200	6 mg/m ² /day
225	4 mg/m ² /day

Another typical dosing embodiment is shown in Table 2.

Table 2

Carboplatin Dose (mg infused over 30 minutes on Day 1)	Acetyldinaline Dose (orally dosed each day for Days 1-14)
150	2.5 mg fixed dose
200	6 mg fixed dose
300	6 mg/m ² /day
500	4 mg/m ² /day

An especially preferred embodiment is the combination of all three agents, and typical dosing is shown in Table 3.

50222561.080300

Table 3

Paclitaxel Dose (mg/m ²) (infused over 3 hours on Day 1)	Carboplatin (infused over 30 minutes on Day 1)	Acetyldinaline (orally dosed daily on Days 1-14)
175	300	2.5 mg fixed dose
175	400	5 mg fixed dose
175	350	4 mg/m ² /day
200	450	6 mg/m ² /day
250	200	4 mg/m ² /day

The combinations provided by this invention have been evaluated in several assay systems, and the data can be analyzed utilizing a standard program for quantifying synergism, additivism, and antagonism among anticancer agents. The program preferably utilized is that described by Chou and Talalay, in "New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy," *Academic Press*, 1987, Chapter 2.

The method is based on the median-effect principle of the mass-action law using an enzyme kinetic system as a model. The equation is simple and describes the relationships between dose and effect regardless of the shape of the dose-effect curve. Two basic equations constitute the pillars of this methodology. To relate dose and effect for a single drug in the simplest way possible, the median-effect equation derived by Chou is given by:

$$f_a/f_u = (D/D_m)^m$$

$$D = D_m [f_a/(1-f_a)]^{1/m}$$

where the right side represents the dose and the left side represents the effect, in which f_a and f_u are the fractions affected and unaffected, respectively, D is the dose, D_m is the median-effect dose signifying the potency, and m is a coefficient signifying the shape of the dose-effect curve. From this equation Chou and Talalay derived the general equation for two or more drugs:

190
8/

-7-

$$\left[\frac{(f_a)_{1,2}}{(f_a)_{1,2}} \right]^{1/m} = \left[\frac{(f_a)_1}{(f_a)_1} \right]^{1/m} + \left[\frac{(f_a)_2}{(f_a)_2} \right]^{1/m} + \alpha \left[\frac{(f_a)_1 (f_a)_2}{(f_a)_1 (f_a)_2} \right]^{1/m}$$

$$= \frac{(D)_1}{(D_m)_1} + \frac{(D)_2}{(D_m)_2} = \frac{\alpha (D)_1 (D)_2}{(D_m)_1 (D_m)_2}$$

where $m = 1$ is for first-order Michaelis-Menten-type kinetics and $m > 1$ (or $m < 1$) is for higher order (or lower order) Hill-type kinetics. When $\alpha = 0$, the third term on the right side disappears and when $\alpha = 1$, the third term is conserved. Alpha = 0 is used for mutually exclusive drugs and $\alpha = 1$ is used for mutually nonexclusive drugs. For drugs that have the same or similar modes of action, the effects of both drugs are mutually exclusive. For drugs that have different modes of action or act independently, the effects of both drugs are mutually nonexclusive.

A plot of fraction affected (F_a) versus combination index (CI) is called the F_a -CI plot. This plot indicates synergism, additivity, or antagonism of two drugs at various effect levels in a mixture that is serially diluted. If several mixtures are made, it is possible to estimate the optimal combination ratio for maximal synergy. Different effect levels usually give different degrees of synergism, additivism, or antagonism. CI values < 1 indicate synergism; CI values > 1 indicate antagonism, and CI values that are one or hover around one indicate additivity. For anticancer agents, synergism at high effect levels (F_a) is clinically more relevant than synergism at low F_a levels.

While acetyldinaline (CI-994) has not been approved for clinical use, it has nevertheless been evaluated in several clinical trials. In one such study, patients were treated using a dose-escalation scheme that increased both the daily dose and the duration of treatment. The majority of patients had received extensive prior chemotherapy. The maximum-tolerated dose (MTD) was $15 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ when the duration of treatment was 14 consecutive days. To allow more prolonged treatment, lower doses were studied. Using a schedule of 8 weeks of continuous daily therapy, followed by a 2-week 'drug holiday', the MTD was $8 \text{ mg/m}^2/\text{day}$. The dose-limiting toxicity was thrombocytopenia or neutropenia, usually occurring within 1 month of the start of therapy. Blood counts tended to stabilize

60222551-080300

191 82

even with continued treatment and to recover quickly when treatment was stopped. There was no evidence of cumulative toxicity following repeated courses and prolonged exposures to CI-994. Other toxicities included nausea, vomiting, diarrhea, anorexia, fatigue, mucositis, headache, dehydration, and increases in liver and renal function test values. Responses included one partial response in a heavily pretreated patient with NSCLC and a minor response in one patient each with renal cell cancer and NSCLC.

An additional Phase 1 study was conducted in patients with relapsed acute leukemia or other hematologic malignancy using a once daily high-dose 5-day dosing schedule. The MTD was 135 mg/m²/day. The dose-limiting toxicity was acute CNS toxicity manifested as sedation and somnolence. Other adverse events included nausea, vomiting, hypotension resulting from dehydration, hypocalcemia, headache, and in one patient each, acute pancreatitis, a pyramidal syndrome characterized by hyperreflexia and bilateral Babinski reflexes, and sepsis. Hematologic toxicities cannot be assessed in this patient population. Two patients with AML developed tumor lysis syndrome, resulting in one death. Transient decreases in peripheral white blood cell counts were noted.

A Phase 2 program is currently being conducted with CI-994, used as a single agent. The dosing regimen is 8 mg/m² given orally daily. Over 100 patients have been treated, including patients with nonsmall cell lung cancer, renal cell cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, ovarian cancer, myeloma, prostate cancer, and breast cancer. Some patients have tolerated dose increases to 10 mg/m², while some patients have had to have treatment interrupted due to thrombocytopenia, and then be restarted on CI-994 at lowered doses. The adverse events have been similar to those observed in the chronic dosing Phase 1 protocol. Thrombocytopenia has been the dose-limiting toxicity. Infrequent neurologic adverse events including paresthesias, confusion, and hallucinations have been reported. Objective responses have been seen in patients with nonsmall cell lung cancer. Clinical benefit has been reported in patients with renal cell cancer.

In the solid tumor Phase 1 study, CI-994 doses were administered orally following a fasting period, and blood samples were collected for pharmacokinetic analyses. Preliminary results indicate that the maximum blood level is achieved

60222561-080300

192 126
83

-9-

approximately 1 to 2 hours after ingestion, and the terminal elimination half-life of CI-994 is approximately 15 hours. The maximum plasma CI-994 concentrations achieved with increasing dose levels were less than dose-proportional. The terminal elimination half-life and the apparent clearance rate were independent of the dose administered.

One additional objective of this study was to determine whether taking CI-994 with food affected its rate or degree of absorption. Twelve fasted patients were given a single dose of CI-994, 8 mg/m². One week later, the same patients were given the same dose of CI-994 with a normal meal. Analysis of pharmacokinetic data revealed that CI-994 can be taken without regard to meals.

Mass balance/route of elimination studies have not been conducted in humans. Animal studies indicate that the principal route of elimination is via renal excretion, with 80% and 62% of radiolabeled drug appearing in the urine of monkeys and rats, respectively, within 24 hours.

The following detailed examples further establish the synergy between CI-994 and paclitaxel.

EXAMPLE 1

The synergistic combinations provided by this invention have been evaluated in standard chemotherapy studies using female BALB/C mice weighing 18 to 20 g. The test mice were obtained from Charles River Laboratories, Wilmington, MA. On Day 0 of the test, each mouse was surgically implanted (subcutaneously) with a fragment of LC-12 squamous cell lung carcinoma tumor weighing approximately 30 mg. The mice were weighed weekly, and tumor size (width and length in mm) were measured three times each week with standard calipers. Tumor mass for each animal was calculated according to the formula:

$$\text{mass} = \frac{(a \times b^2)}{2}$$

where "a" is width of the tumor in mm, and "b" is the length in mm. Evaluation of anticancer activity was established by the formula T-C, where "T" and "C" are the median time (in days) required for the treated and control (respectively) tumors to reach a predetermined size of 750 mg (the "evaluation size"). Antitumor activity



60222561.080300

193 107
201
J

-10-

was assessed according to four parameters: (1) partial tumor response (PR); (2) complete tumor response (CR); (3) tumor-free survival (TF); and (4) tumor growth delay (TL). Tumor growth delay is expressed as a T-C value, where T is the median days required for the treatment group tumors to reach a predetermined size (e.g., 750 mg), and C is the median days for the control group tumors to reach this size. From the tumor growth delay value, the net log₁₀ tumor cell kill is calculated as follows:

$$\text{Net log}_{10} \text{ tumor cell kill} = [(T-C) - R_x] / 3.32 \times T_d$$

where T_d is the days for the tumor volume to double, and R_x is the total days of treatment. T_d is estimated from the best fit straight line from a log-linear plot of the control-group tumors in exponential growth (200 to 800 mg range). The conversion of the T-C values to log₁₀ cell kill is possible because the T_d for tumors regrowing after treatment is approximately the same as that for untreated control mice. The net log₁₀ kill value normalizes the efficacy data for tumor growth during treatment regimens of varied duration and provides an estimate of whether an actual regression of the tumor occurred. Positive values indicate that an actual reduction of tumor burden occurred. Negative values indicate the tumor actually grew (although possibly more slowly) during treatment. Tumor-free survivors were excluded from these calculations.

Acetyldinaline was suspended in 0.5% aqueous methyl cellulose and administered orally at various dosages in 0.5 mL volumes. Taxol was dissolved in 0.1% aqueous saline and administered intravenously at various dosage levels in 0.5 mL injections.

The animals were divided into groups of eight animals each. One group served as controls and received no drug treatments. Four groups received oral doses of acetyldinaline alone at a specified level of active drug (7.5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, and 60 mg/kg). The acetyldinaline was administered daily on Days 11-15 (Day 0 being when the tumor was implanted), Days 18-22, and Days 25-29. One group received Taxol alone at doses of 15 and 20 mg/kg. Four groups received acetyldinaline at the recited doses, in combination with 15 mg/kg of Taxol, and another four groups received acetyldinaline at the recited doses in combination with Taxol at 20 mg/kg.

60222561-080300

194

194
202
B

RESULTS AND CONCLUSION

The antitumor effects that are produced when CI-994 is used in combinations with Taxol are shown in Table 4. The MTD of CI-994 was 60 mg/kg/day. This dose produced a 12.5% complete tumor response rate and no partial tumor responses. The tumor growth delay for the tumors that did not completely respond to CI-994 was 14.9 days. This delay represents a net tumor cell kill of $-0.18 \log_{10}$. None of the mice were tumor free when the study ended 74 days after the last CI-994 treatment. CI-994 at 30 mg/kg/day (50% its MTD) did not produce any complete or partial tumor responses. The tumor growth delay produced by this dose was 3.2 days, which represents a net tumor cell kill of $-0.7 \log_{10}$. The MTD of Taxol was 20 mg/kg/day. This dose produced not complete or partial tumor responses. The tumor growth delay produced by Taxol at its MTD was only 2.5 days. This represents a net tumor cell kill of $-0.07 \log_{10}$.

CI-994 could not be given at its MTD with Taxol at its MTD because of unacceptable lethality and weight loss. However, CI-994 could be given at 50% its MTD with Taxol at its MTD. This combination produced complete and partial tumor response rates of 37.5% to 25%, respectively. The tumor growth delay for the tumors that did not completely respond to this combination was 17.7 days, which represents net tumor cell kills of $-0.06 \log_{10}$. There were 12.5% of the mice tumor free when the study ended 74 days after the last CI-994 treatment.

Better antitumor activity was seen when CI-994 was given at its MTD with Taxol at 50% its MTD. This combination produced a 100% complete tumor response rate and 100% of the mice were still tumor free when the study ended 74 days after the last CI-994 treatment.

These results indicate the antitumor activity is greater than additive when CI-994 is given at its MTD the same time as Taxol at 50% its MTD.

00222561-080300

Table 4
Exp. 67811x10
Antitumor Effect of the Combinations of CI-994 and Taxol in the LC-12 Mouse Lung Tumor Model:
Effect of Simultaneous Treatment Against Advanced Stage Tumor

CI-994		Taxol		Toxic Deaths	% Weight Change ^b	CR ^c	PR ^d	Antitumor Effect		
Dose ^a	Schedule	Dose ^a	Schedule					% Tumor Free ^e	T-C ^f (+)	Net Log ₁₀ Kill ^g
-	-	-	-	0/8	+15.5	0/8	0/8	0/8	0.0	0.0
7.5	11-15, 18-22, 25-29	-	-	0/8	+10.6	0/8	0/8	0/8	2.0	-0.75
15.0	-	-	-	0/8	+3.4	0/8	0/8	0/8	0.5	-0.82
30.0	-	-	-	0/8	-1.4	0/8	0/8	0/8	3.2	-0.70
60.0	-	-	-	0/8	-4.4	1/8	0/8	0/8	14.9	-0.18
-	-	15	11-15	0/8	-3.9	0/8	0/8	0/8	0.0	-0.22
-	-	20	-	0/8	-8.2	0/8	0/8	0/8	2.5	-0.07
7.5	11-15, 18-22, 25-29	15	11-15	0/8	-3.2	0/8	0/8	0/8	2.2 (2.0)	-0.74
15.0	-	-	-	0/7	-13.1	1/8	0/8	1/8	8.3 (0.5)	-0.47
30.0	-	-	-	0/8	-14.1	1/8	5/8	1/8	13.9 (3.2)	-0.23
60.0	-	-	-	0/8	-17.1	2/8	-	2/8	>103.0 (14.9)	>3.72
7.5	11-15, 18-22, 25-29	20	11-15	0/8	-10.1	0/8	0/8	0/8	2.5 (4.5)	-0.73
15.0	-	-	-	1/8	-11.6	1/8	2/8	1/8	8.9 (3.0)	-0.45
30.0	-	-	-	0/8	-13.9	3/8	2/8	1/8	17.7 (5.7)	-0.06
60.0	-	-	-	3/8	-20.0	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic	Toxic

a Doses are in mg/kg/day.
b A weight loss is the maximum seen during treatment; a weight gain is the weight seen at the end of treatment.
c Complete response (CR) is defined as the fraction of tumors that had a 100% decrease in tumor mass during the study.
d Partial response (PR) is defined as the fraction of tumors that had at least a 50% decrease in measurable tumor mass during the study.
e The percent tumor free represent the mice that had an undetectable tumor when the study ended on Day 103.
f The difference in days for the treated and control tumors to reach 750 mg. The value in parenthesis represents the calculated T-C value for an additive antitumor effect.
g Net log₁₀ tumor cell kill was calculated from the T-C values as described in Materials and Methods.

9/19/95

87
196

EXAMPLE 2

The combination of CI-994 plus paclitaxel was evaluated in mouse colon carcinoma cells (recombinant 26:10 cells), and the data was analyzed according to the Chou and Talalay program which established both combinations to be synergistic.

Mouse colon carcinoma cells were seeded into 96-well culture plates in RPMI 1640 culture media supplemented with 20% fetal calf serum and 10 $\mu\text{g/mL}$ of insulin. Various concentrations of CI-994 and paclitaxel were added together 24 hours after cells were initially seeded into the culture plates and allowed to attach. The effect of CI-994 and Taxol alone and in combination on colon carcinoma proliferation was determined after 96 hours of incubation at 37°C using the SRB assay (Skehan P., Stoneng R, Scudiero D, et al. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1990;82:1107-1112). The combination chemotherapy data was analyzed using the Biosoft program, "Dose Effect Analysis with Microcomputers for IBM PC," which is a standard program for quantifying synergism, additivism, and antagonism among anticancer agents, and is based on the median-effect principle of mass-action law using an enzyme kinetic system model described by Chou and Talalay. Plots of fraction affected (Fa) versus combination index (CI) are called Fa-CI plots. These plots indicate synergism, additivity, or antagonism of 2 drugs at various effect levels in a mixture that is serially diluted. If several mixture are made, it is possible to estimate the optimal combination ratio for maximal synergy. Different effect levels usually give different degrees of synergism, additivism, or antagonism. CI values <1 indicate synergism; CI values >1 indicate antagonism and values that hover around 1 as a straight line indicate additivity. Figure 1 shows representative Fa-CI plots for CI-994 plus Taxol. In the plots, CI values over the entire Fa range are less than one, indicating synergy for the drug combinations.

EXAMPLE 3

The general procedure described in Example 1 was followed to evaluate the antitumor activity of CI-994 in combination with carboplatin.

50222561.080300

197-28
88

CI-994 was given orally for 3 treatment cycles. Each cycle consisted of daily treatments for 5 days followed by 2 days rest (15 days total treatment). With this schedule, the MTD was 60 mg/kg. This dose produced 50% complete responses and no partial responses. Mice whose tumor completely responded were tumor free when the study ended on Day 71. For the tumors that didn't completely respond, a tumor growth delay of 19.4 days was produced by CI-994 at its MTD. This growth delay represents a net tumor cell kill of 0.1 log₁₀. When CI-994 was given at 30 mg/kg, there were 20% complete responses, 10% partial responses, and a tumor growth delay of 8.2 days. Little antitumor activity was seen with lower CI-994 doses. Carboplatin (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ) was given ip, once a day, for 5 days. At its MTD of 20 mg/kg, carboplatin produced 20% complete responses, 10% partial responses, and a tumor growth delay of only 5.9 days. Ten percent complete responses, no partial responses, and a tumor growth delay of 8.3 days were produced with carboplatin at 75% of its MTD (15 mg/kg). Carboplatin was given with CI-994 during the first CI-994 treatment course. When given in this manner, CI-994 could be given at only 25% of its MTD with carboplatin at its MTD without increased lethality. This dose combination produced 70% complete and 10% partial tumor responses. Sixty percent of the mice were tumor free at the end of the study on Day 71. The tumor growth delay for the tumors that didn't completely respond, or regrew, was 20.8 days. This represents a greater than additive antitumor effect. When CI-994 was given at its MTD with carboplatin at 75% of its MTD, there were 100% complete tumor responses. One hundred percent of the surviving mice were tumor free when the study ended. This represents a net tumor cell kill of at least 3.8 log₁₀, which is clearly a greater than additive antitumor effect. There was one death in this group, but the cause of this death is unknown.

The results of the foregoing study are presented in Table 5. The results establish that CI-994 can be given with carboplatin to produce a greater than additive antitumor effect without a significant increase in toxicity. This results in a therapeutic effect that is superior to the effects produced by either drug alone at their MTDs.

602225 1-080300

Table 5
Antitumor Effect of Treatment With CI-994 and Carboplatin Against Advanced Stage LC-12 Mouse Lung Carcinoma

Antitumor Effect of Treatment with CI-994 and Carboplatin Against Advanced Stage L1210 Murine Leukemia										
CI-994		Carboplatin		No. of Deaths	% Weight Change ^b	Antitumor Effect				
Dose ^a	Schedule	Dose ^a	Schedule			CR ^c	PR ^d	T-C ^e (additive)	Net Log ₁₀ Kill ^f	No. Tumor Free ^g
0	—	0	—	0/10	+10.4	0/10	0/10	—	—	0/10
7.5	Days 8-12,15-19, 22-26	0	—	0/10	+4.4	2/10	0/10	1.0	-1.2	2/10
15.0		0	—	0/10	+4.9	1/10	0/10	0.9	-1.3	1/10
30.0		0	—	0/10	+2.0	2/10	1/10	8.2	-0.7	2/10
60.0		0	—	0/10	-1.5	5/10	0/10	19.4	+0.1	5/10
0	—	15	Days 8-12	1/10 ^h	-2.0	1/10	0/10	8.3	+0.3	0/9
0	—	20		0/10	-5.5	2/10	1/10	5.9	+0.1	2/10
7.5	Days 8-12,15-19, 22-26	15	Days 8-12	0/10	-2.0	0/10	0/10	7.7 (9.3)	-0.8	0/10
15.0		15		0/10	-5.6	4/10	1/10	15.0 (9.2)	-0.2	2/10
30.0		15		0/10	-9.6	8/10	1/10	15.9 (16.5)	-0.2	8/10
60.0		15		1/10 ^h	-16.6	10/10	0/10	>71.0 (27.7)	>+3.8	9/9
7.5	Days 8-12,15-19, 22-26	20	Days 8-12	0/10	-6.4	0/10	1/10	12.7 (6.9)	-0.4	0/10
15.0		20		0/10	-7.0	7/10	1/10	20.8 (6.8)	+0.2	6/10
30.0		20		3/10 ^h	-11.3	8/10	1/10	53.9 (14.1)	+2.6	6/7
60.0		20		3/10 ^h	-14.2	10/10	0/10	>71.0 (25.3)	>+3.8	7/7

^a Doses are in mg/kg/day. Treatments were started when the tumor weights were between 189 and 245 mg (median = 245 mg).
^b A weight loss is the maximum seen during treatment; a weight gain is the weight seen at the end of treatment.
^c A complete response represents a tumor whose mass decreased by 100% during the study.
^d A partial response represents a tumor whose mass decreased by at least 50% during the study.
^e T-C is the difference in days for the treated and control tumors to reach 750 mg. The values in parentheses represent the T-C values for an additive antitumor effect.
^f Net log₁₀ tumor cell kill was calculated from the T-C values as described in Materials and Methods.
^g The number tumor free represents the mice that had an undetectable tumor when the study ended on Day 71.
^h Deaths were delayed and primarily occurred 1 to 2 weeks after the last treatment with carboplatin.



69 206

EXAMPLE 4

Clinical Evaluation of 2-Component Combination Therapy

This is a multicenter, open-label Phase 1 study of CI-994 given in combination with paclitaxel to patients with advanced solid tumors.

5 The objectives of this study are to determine the (1) MTD, (2) recommended Phase 2 dose, (3) pharmacokinetics, (4) safety profile, and (5) to observe for antitumor activity of CI-994 when given in combination with paclitaxel to patients with advanced solid tumors. The primary efficacy endpoint is the attainment of either a PR or a CR. Secondary endpoints include time to PR or CR, duration of PR or CR, and survival.

10 Paclitaxel is administered as an intravenous infusion at 3-week intervals during the treatment course, using an initial dose of 135 mg/m². CI-994 is administered orally as a daily dose for 21 days of a 28-day course, beginning on Day 1. Patients may receive subsequent courses of treatment based on individual tolerance and response to therapy. Patients whose disease does not respond or who develop intolerable adverse events are discontinued from study treatment.

15 The initial dose level of CI-994 is 4 mg/m². A minimum of 3 patients will be treated at each dose level. Dose levels are increased by 2 mg/m² until the MTD is reached. Ten additional patients are to be treated at the dose level recommended for Phase 2 studies, which is expected to be the MTD or one dose level below the MTD.

20 Once a patient begins study treatment, the addition of other cancer treatment will confound the assessment of safety and efficacy and therefore is not allowed. This restriction precludes the addition of systemic cytotoxic, hormonal, immunologic, or other biologic agents while the patient is in the treatment phase of this protocol. Patients who require palliative radiotherapy while on study are generally considered to have progressive disease and, unless compelling information exists to the contrary, are to be discontinued from study medication. Patients who develop new brain metastases while on study may have treatment interrupted to receive a course of cranial irradiation, then be restarted on study medication after a recovery period of at least 1 week.

60222561-080300

199

Antiemetics may be used at the investigator's discretion for prevention and/or treatment of nausea or vomiting. Every effort should be made to ensure nausea and vomiting is controlled, as these conditions may preclude a patient from taking or absorbing the oral doses of CI-994. This issue is particularly relevant on Days 1, 8, and 15, when gemcitabine is also administered. Because CI-994 caused sedation and somnolence at higher doses in the Phase 1 program, antiemetics that are least likely to cause these side effects should be used.

Colony-stimulating factors may be used at the investigator's discretion to treat episodes of severe myelosuppression that are complicated by infection, but should otherwise not be used to support low blood counts or to maintain dose intensity.

If criteria are met for a CR, administer 2 additional courses of treatment beyond confirmation of the CR and then completely reassess the patient's disease state. If the patient is considered to be clinically free of disease at that time, discontinue the gemcitabine and continue to administer CI-994 for 3 additional months, using the same dose and schedule (3 weeks on/1 week off). At that time, again completely reassess the patient's disease state. If the patient is still in CR, the investigator must evaluate the risks and potential benefits of continuing CI-994 treatment.

Treatment Courses

A treatment course consists of Taxol given intravenously on Day 1 of a 28-day course *plus* CI-994 administered daily orally, beginning on Day 1, for 21 days of a 28-day course. Courses are to be repeated on Day 29 if there has been adequate recovery from adverse events and myelosuppression, defined as nonhematologic parameters of Grade ≤ 1 , platelet count $\geq 100,000/\mu\text{L}$, and absolute neutrophil count $\geq 1500/\mu\text{L}$. Subsequent courses may be delayed by weekly intervals up to 3 weeks. If recovery has not occurred by Day 50, the patient is to be discontinued from study medication.

Taxol Dosing

The initial dose of Taxol in each course is 135 mg/m^2 , given as a 3-hour intravenous infusion. Dose adjustments may be required during a treatment

003080-19522209

201 208

course. Follow the manufacturer's recommendations for information regarding preparation and administration.

CI-994 Dose Levels

5 CI-994 doses are calculated based on body surface area (BSA) and must then be rounded to the closest available capsule strength. CI-994 is available in capsule strengths of 2.5, 5, and 25 mg. Doses may be taken without regard to meals.

10 The initial CI-994 dose level is 4 mg/m^2 . Subsequent dose levels will be increased (or decreased if necessary) by a fixed increment of 2 mg/m^2 until the MTD is determined. Individual patients may not receive dose escalations of gemcitabine or CI-994 in subsequent courses. Patients may receive a lower dose of CI-994 in a subsequent course if dose-limiting toxicities were experienced.

15 Three new patients will be assessed at each new dose level. The minimum time that these patients must be followed is 4 weeks before a new dose level may be opened (unless treatment was interrupted earlier and the patient is recovering from adverse events). If none of these 3 patients experience a dose-limiting toxicity, the next higher dose level will be opened. If one patient develops a dose-limiting toxicity, 3 more patients will be enrolled at that dose level. If ≥ 2 of 6 patients experience a dose-limiting toxicity at the same level, that dose level will be considered the MTD.

20 An assessable patient is defined as one who received 3 weekly doses of gemcitabine plus at least 80% of the CI-994 doses (≥ 17 doses), or a patient whose treatment course was discontinued early or was noncompliant (< 17 doses) due to treatment-related adverse events. A patient who took fewer than 17 doses of CI-994 or did not complete the treatment course because of nontreatment-related reasons (e.g., missed appointments, ran out of CI-994 supplies, developed a coexisting medical condition that rendered the patient unable to swallow capsules, developed rapidly progressing disease) is not considered to be an assessable patient for the tolerability of that dose level.

30 Patients should be encouraged to take their CI-994 dose at approximately the same time each day. However, a variance of up to 12 hours either way is

60222561.080300

2027

allowed for any given dose, rather than miss a day's dose. If a patient misses a day's dose entirely, they must be instructed not to 'make it up' the next day. If a patient vomits anytime after taking a dose of CI-994, they must be instructed not to 'make it up', but to resume subsequent doses the next day as prescribed.

5 On Days 1, 8, and 15, the CI-994 dose should be given 2 hours before the gemcitabine dose, to ensure maximal absorption in the event the patient develops vomiting following the gemcitabine dose.

10 Once the MTD is determined, 10 additional patients will be treated at the Phase 2 dose level, which is expected to be the MTD or one dose level below the MTD.

Dose Adjustments During a Course

602225561-080300
15 Continuation of Taxol and CI-994 during a course is dependent on patient tolerance and hematologic parameters. Reduced doses of gemcitabine may be required on Days 8 and 15, as recommended by the manufacturer and shown in the table below. The dose of CI-994 is not to be increased or decreased during a treatment course, although early termination may be required as described below. If both study medications must be stopped before a course is completed, do not complete that course, but instead follow the patient for recovery, then start another course using a reduced dose of CI-994.

20 The decision to discontinue CI-994 dosing during a course is based on adverse events or hematology results at any time. Example: A patient has a platelet count on Day 11 of 45,000/ μ L. Instruct the patient to stop taking CI-994 capsules (and to return all study medication containers to the site). Obtain another CBC on Day 15. If the platelet count on Day 15 is 50,000 to 99,000/ μ L, administer 75% of the calculated Taxol dose but do not reinstitute CI-994 dosing. If the platelet count on Day 15 remains below 50,000/ μ L, do not retreat with gemcitabine. Consider this course to be terminated and follow the patient for recovery. In either case, the patient may receive a subsequent treatment course using the same initial dose of Taxol and a CI-994 dose that has been reduced by 2 mg/m².

203

Drug Formulation and Stability

Taxol is to be obtained by the site from commercial sources. Follow the manufacturer's recommendation for preparation, administration, stability, and storage conditions.

- 5 CI-994 is formulated in identically appearing gelatin capsules containing 2.5, 5, or 25 mg of study medication, plus inactive ingredients of lactose, cornstarch, and talc or polyethylene glycol 6000. Store at controlled room temperature.

EXAMPLE 5

10 Clinical Evaluation of 3-Component Combination Therapy

- This is a clinical study of oral CI-994 in combination with paclitaxel and carboplatin in the treatment of patients with advanced solid tumors. Patients to be treated will have advanced solid tumors and will not have received more than two prior chemotherapy regimens, and for whom paclitaxel and carboplatin are
15 reasonable treatment options. Primary efficacy parameters will include response to treatment classified as complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD), or progressive disease (PD).

- A treatment course consists of paclitaxel and carboplatin given intravenously on Day 1 of a 21-day course *plus* CI-994 administered daily orally,
20 beginning on Day 1, for 7 or 14 days, depending on the dose level, of a 21-day course. Courses are to be repeated on Day 22 if there has been adequate recovery from adverse events and myelosuppression. Subsequent courses may be delayed by weekly intervals up to 3 weeks. If recovery has not occurred by Day 43, the patient is to be discontinued from study medication.

- 25 Paclitaxel is to be obtained by the site from commercial sources. Follow the manufacturer's recommendations for information regarding preparation, administration, storage, and stability. In particular, note the requirement to avoid PVC-containing infusion sets and bags and the recommendation to use an in-line filter.

- 30 Patients must be premedicated prior to receiving each dose of paclitaxel. The pretreatment regimen currently recommended by the manufacturer consists of

60222561.080300

204

-21-

dexamethasone 20 mg PO administered approximately 12 and 6 hours before paclitaxel, diphenhydramine 50 mg IV 30 to 60 minutes prior to paclitaxel, and cimetidine (300 mg) or ranitidine (50 mg) IV 30 to 60 minutes. Vital signs should be monitored during paclitaxel infusions in accordance with institutional policy.

5 Despite premedication, anaphylactic reactions have occurred with paclitaxel infusions. Adequate medical supervision must be present and appropriate intervention must be readily available to diagnose and treat hypersensitivity reactions.

10 Carboplatin is to be obtained by the site from commercial sources. Follow the manufacturer's recommendations for information regarding preparation, administration, storage, and stability. In particular, note the requirement to avoid needles or IV sets that have aluminum components.

15 Anaphylactic reactions have occurred with carboplatin injections. Adequate medical supervision must be present and appropriate intervention must be readily available to diagnose and treat hypersensitivity reactions.

20 Carboplatin is given as a 30-minute IV infusion immediately following the completion of the paclitaxel infusion. The carboplatin dose (in mg) to use in each course is calculated to produce an area under the concentration time curve (AUC) of 6 using the Calvert formula, substituting the creatinine clearance as determined by the Cockcroft-Gault formula for the glomerular filtration rate (GFR).

$$\text{Dose (in mg)} = \text{AUC of 6 (GFR + 25)}$$

$$\text{GFR} = \frac{[(140 - \text{age}) \times \text{weight in kg}]}{(72 \times \text{serum creatinine})} \times 0.85 \text{ for females}$$

60222561-080300



205

EXAMPLE: Patient characteristics are female, 63 years old, serum creatinine = 1.1 mg/dL, weight = 66 kg.

$$GFR = \frac{(140 - 63) \times 66}{72 \times 1.1} \times 0.85 = 54.5$$

Carboplatin dose in mg = $6 (54.5 + 25) = 477 \text{ mg}$ (NOT mg/m^2)

5 CI-994 doses are calculated based on body surface area (BSA) and must then be rounded to the closest available capsule strength. CI-994 is available in capsule strengths of 2.5, 5, 10, and 25 mg. Doses may be taken without regard to meals.

10 Patients should be encouraged to take their CI-994 dose at approximately the same time each day. However, a variance of up to 12 hours either way is allowed for any given dose, rather than miss a day's dose. If a patient misses a day's dose entirely, they must be instructed not to 'make it up' the next day. If a patient vomits anytime after taking a dose of CI-994, they must be instructed not to 'make it up', but to resume subsequent doses the next day as prescribed.

15 A Study Medication Diary is to be completed during each treatment course [*date, dose taken or not, vomited or not within 2 hours after taking dose*]. On Day 1 of each course, the CI-994 dose should be given 2 hours before the paclitaxel dose, to ensure maximal absorption in the event the patient develops vomiting following the paclitaxel dose.

20 **Dose Levels and Number of Patients**

The following table describes the anticipated dose levels. It is designed to reach the 'standard' dosing of paclitaxel (225 mg/m^2) and carboplatin ($\text{AUC} = 6$).

60222561.080300

206

Dose Level	Paclitaxel Dose (mg/m ²) infused over 3 hours on Day 1	Carboplatin AUC, infused over 30 minutes on Day 1	CI-994 Dose orally
14-DAY SCHEDULE CI-994			
-2	175	6	2.5 mg fixed dose on Days 1-14
-1	175	6	5 mg fixed dose on Days 1-14
1	175	6	4 mg/m ² /day on Days 1-14
2	175	6	6 mg/m ² /day on Days 1-14
3*	200	6	4 mg/m ² /day on Days 1-14
4*	225	6	4 mg/m ² /day on Days 1-14
5*	225	6	6 mg/m ² /day on Days 1-14
7-DAY SCHEDULE CI-994			
6*	200	6	4 mg/m ² /day on Days 1-7
7*	225	6	4 mg/m ² /day on Days 1-7
8+	225	6	6 mg/m ² /day on Days 1-7

* After Dose Level 3, Dose Level 7 or higher will be opened sequentially in the event that the results of the ongoing patient experience indicated adequate tolerability of the preceding dose level. Dose Level 3 has met MTD criteria, and thus Dose Levels 4 and 5 will NOT be evaluated immediately following Dose Level 3. Dose Level 6 will NOT be evaluated immediately following Dose Level 3, as experience at this dose level has been obtained via early patient discontinuation of CI-994 in Dose Level 3 (approximating Dose Level 6's abbreviated CI-994 dosing schedule). Dose Level 6 will be opened if Dose Level 7 meets the criteria for MTD.

+ Should Dose Level 8 not meet the MTD, additional dose levels will be opened at increments of 2 mg/m²/day CI-994. Each of these Dose Levels would include paclitaxel and carboplatin as described for Dose Level 8.

5

The initial CI-994 dose level is 4 mg/m² which represents approximately 25% of the MTD when CI-994 was given as a single agent for 14 days in a Phase 1 study, and 50% of the daily dose when given as a single agent on a chronic daily basis in the ongoing Phase 2 program. See the section for a summary of the CI-994 clinical experience.

Three new patients will be assessed at each new dose level. The minimum time that these patients must be followed is 3 weeks before a new dose level

60222561.080300

5 may be opened (unless treatment was interrupted earlier and the patient is recovering from adverse events). If none of these 3 patients experience a dose-limiting toxicity of any kind, OR if 1 patient develops dose-limiting neutropenia (see criteria in dose-limiting toxicity section), the next higher dose level will be opened. If 1 patient develops a dose-limiting toxicity except neutropenia, OR if 2 patients develop dose-limiting neutropenia, 3 more patients will be enrolled at that dose level. If ≥ 2 of 6 patients experience a dose-limiting toxicity except neutropenia at the same level, OR if ≥ 3 of 6 patients develop dose-limiting neutropenia, that dose level will be considered the MTD.

Number of Patients Meeting DLT Criteria, Excluding Neutropenia		Number of Patients Meeting Neutropenia DLT Criterion	Action
Initial Assessment of Dose Level (3 patients enrolled to dose level):			
0/3	OR	$\leq 1/3$	Dose escalate
1/3	OR	2/3	Enroll 3 additional patients at the same dose level
$\geq 2/3$	OR	3/3	MTD met
Final Assessment of Dose Level (6 patients enrolled to dose level):			
$\leq 1/6$	OR	$\leq 2/6$	Dose escalate
1/6	AND	2/6	Dose escalate
$\geq 2/6$	OR	$\geq 3/6$	MTD met

10 Once the MTD is determined, 6 additional patients will be treated at the Phase 2 dose level, which is expected to be the MTD or one dose level below the MTD.

15 To be considered an assessable patient for the safety of a given dose level, a patient must have received a full dose of paclitaxel and carboplatin plus at least 75% of the CI-994 regimen, or was discontinued early or was noncompliant due to treatment-related adverse events. A 75% compliance level is ≥ 11 doses on the 14-day schedule and ≥ 6 doses on the 7-day schedule. A patient who took fewer

60222561-080300

208
916

5 than 75% of the doses of CI-994 or did not complete the treatment course because of nontreatment-related reasons (e.g., missed appointments, misplaced their CI-994 supplies, developed a coexisting medical condition that rendered the patient unable to swallow capsules, developed rapidly progressing disease) is not considered to be an assessable patient for the tolerability of that dose level.

Dose Adjustments During a Course

10 Paclitaxel and carboplatin are both given only on Day 1 of each treatment course and as such are not subject to dose adjustments during a course. Continuation of CI-994 during a course is dependent on patient tolerance and hematologic parameters. The dose of CI-994 is not to be increased or decreased during a treatment course, although early termination may be required. Discontinue CI-994 dosing during a treatment course if any of the following conditions are met:

- 15
- Platelet count is $<40,000/\mu\text{L}$;
 - Absolute neutrophil count is $<500/\mu\text{L}$; and
 - Nonhematologic treatment-related adverse event is $\geq$ Grade 3 (except alopecia or controllable nausea or vomiting).

20 Instruct the patient to stop taking CI-994 capsules and to return all study medication containers to the site. Follow the patient for recovery, then start another course using reduced doses of study medications as described below in the Dose Adjustments and Timing of the Next Treatment Course section.

Dose Adjustments and Timing of the Next Treatment Course

25 The dose adjustments for paclitaxel, carboplatin, and CI-994 for the *next* treatment course are based on the absolute neutrophil count nadir, the platelet count nadir, and nonhematologic toxicities experienced during the *prior* course. Dose increases of paclitaxel, carboplatin, or CI-994 are not permitted in subsequent courses, other than carboplatin dose increases that result from recalculation based on the patient's current serum creatinine value and weight.

0022561-080300

28/2/2009
10/2

Maximum Condition From Prior Course	Dose Adjustments for Next Treatment Course Within a Patient		
	% of Prior Paclitaxel Dose	% of Prior Carboplatin Dose ^a	Dose Level Adjustment for CI-994
Absolute Neutrophil Count Nadir			
≥ 500/ μ L	100	100	No change
<500/ μ L	75	75	Decrease by 2 mg/ m^2 /day ^b
- OR -			
Platelet Count Nadir			
≥40,000/ μ L	100	100	No change
<40,000/ μ L	75	75	Decrease by 2 mg/ m^2 /day ^b
- OR -			
Treatment-Related Nonhematologic Toxicity			
Grade 0 to 2 (other than CNS)	100	100	No change
Grade 2 CNS; Grade 3 or 4 (exclude alopecia or Controllable nausea or vomiting)	75	75	Decrease by 2 mg/ m^2 /day ^b

- ^a If a dose reduction is required, recalculate the carboplatin dose to an AUC = 6, using the patient's most recent parameters, and then give 75% of this dose.
- ^b If the patient is receiving a total dose of 5 mg/day, the patient's dose may be decreased to 2.5 mg/day. If in the investigator's clinical judgment, the patient would benefit from further protocol treatment. This decision should be reached in conjunction with the sponsor based upon the patient's tolerance and response to therapy.

Delay the start of the next treatment course until all of the following conditions are met:

- Absolute neutrophil count is $\geq 2000/\mu L$;
- Platelet count is $\geq 100,000/\mu L$; and
- 5 • Nonhematologic treatment-related toxicities have recovered to Grade 0 or 1, with the exception of alopecia.

10 If a patient undergoes multiple dose decreases in subsequent courses such that he/she no longer is receiving any amount of CI-994, or experiences a significant hypersensitivity reaction to paclitaxel or carboplatin that precludes rechallenge, that patient is to be discontinued from the study.

Dose-Limiting Toxicity

Any of the following conditions is considered to be a dose-limiting toxicity (DLT):

- Platelet count nadir $< 25,000/\mu L$;

60225 1.080300

210
210
210

-27-

- Absolute neutrophil count $<500/\mu\text{L}$ for 5 days or more, or was associated with an infection or fever;
- Grade 2 treatment-related CNS toxicities such as sedation, somnolence, disorientation, confusion, or hallucinations lasting for ≥ 24 hours;
- 5 • Grade 3 or 4 treatment-related nonhematologic toxicities (except alopecia of any grade, or controllable nausea or vomiting);
- Failure to recover from adverse events (except alopecia) or hematologic toxicities by Day 43; and
- A terminated or noncompliant treatment course (fewer than 11 doses of
- 10 CI-994 taken on the 14-day schedule; fewer than 6 doses of CI-994 taken on the 7-day schedule) due to a treatment-related toxicity of any grade.

Maximum-Tolerated Dose

The MTD is that dose level which produces any DLT except dose-limiting neutropenia in ≥ 2 of 6 assessable patients, OR dose-limiting neutropenia in ≥ 3 of

15 6 assessable patients in their first treatment course.

Safe Handling

Paclitaxel, carboplatin, and CI-994 are cytotoxic agents that must be handled and administered with care. Inhalation of powder or contact with skin and mucous membranes, especially those of the eyes, must be avoided. Should

20 accidental eye contact occur, copious irrigation with water should be instituted immediately, followed by prompt ophthalmologic consultation. Should accidental skin contact occur, the exposed area should be irrigated immediately with copious amounts of water for at least 15 minutes. As with other cytotoxic antineoplastic agents, appropriate precautions should be followed in accordance with OSHA

25 Guidelines.

Drug Formulation and Stability

CI-994 is formulated in identically appearing gelatin capsules containing 2.5, 5, 10, or 25 mg of study medication, plus inactive ingredients of lactose, cornstarch, and talc or polyethylene glycol 6000. Store at controlled room

30 temperature.

60222561-080300

2/11
102

-28-

The foregoing data establish an unexpectedly favorable interaction between acetyldinaline in combination with either paclitaxel or carboplatin, and in combination with both paclitaxel and carboplatin. Accordingly, this invention provides a method of treating susceptible neoplasms comprising administering
5 acetyldinaline in a regimen together with paclitaxel or carboplatin, or together with both paclitaxel and carboplatin. The combination generally will include each active ingredient packaged separately, thereby avoiding any interaction between the agents prior to administration. If desired, the individually packaged drugs can be placed in a single carton as a kit, thereby providing convenience to the
10 attending physician or medical attendant. The susceptible neoplasms to be treated according to this invention include solid tumors, especially advanced solid tumors and nonsmall cell lung cancer, as well as renal cell cancer, pancreatic cancer, head and neck cancer, ovarian cancer, myeloma, prostate cancer, and breast cancer.

602225 1.080300

212 20
XQ3

-29-

CLAIMS

What is claimed is:

1. A combination of antineoplastic agents comprising an antitumor amount of acetyldinaline and an antitumor amount of paclitaxel and/or carboplatin.
- 5 2. A combination of Claim 1 comprising acetyldinaline formulated as a capsule.
3. A combination of Claim 2 comprising paclitaxel or a pharmaceutically acceptable salt thereof formulated as a sterile solution for intravenous infusion.
- 10 4. A combination of Claim 3 comprising paclitaxel monohydrochloride.
5. A combination comprising acetyldinaline and paclitaxel.
6. A combination comprising acetyldinaline and carboplatin.
7. A combination comprising acetyldinaline, paclitaxel, and carboplatin.
- 15 8. A method of treating cancer comprising administering to an animal in need of treatment an antitumor amount of a combination of Claims 1, 5, 6, and 7.
9. A method of Claim 8 wherein the cancer treated is nonsmall cell lung cancer.
- 20 10. A method of Claim 9 comprising administering acetyldinaline in combination with paclitaxel and/or carboplatin.
11. A method of Claim 8 wherein the cancer treated is prostate cancer.

003080.19522209

213 ~~42~~
704

-30-

12. A method of Claim 8 wherein the cancer treated is a locally advanced (nonresectable Stage II or Stage III) or metastatic (Stage IV) adenocarcinoma of the pancreas.
13. A kit comprising acetyldinaline in one compartment and paclitaxel in a second compartment.
14. A kit comprising acetyldinaline in one compartment and carboplatin in a second compartment.
15. A kit comprising acetyldinaline in one compartment, paclitaxel in a second compartment, and carboplatin in a third compartment.

5

60222561.080300

102
214
105

-31-

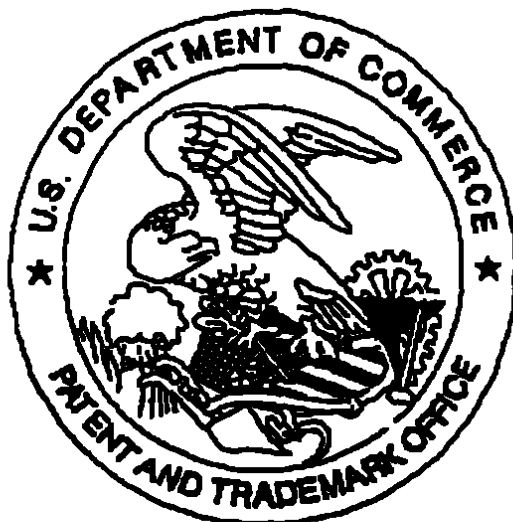
ABSTRACT

Acetyldinaline in combination with paclitaxel and/or carboplatin is synergistic for treating cancer.

003080.1 52220

United States Patent & Trademark Office
Office of Initial Patent Examination – Scanning Division

215



Application deficiencies were found during scanning:

☐ Page(s) _____ of _____ were not present
for scanning. (Document title)

☐ Page(s) _____ of _____ were not present
for scanning. (Document title)

There are 32 pages of Specification enclosed

☐ Scanned copy is best available.



60222561.080300

216
2000
2000

TRADUCCION-----
LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA-----
A TODOS A QUIENES CORRESPONDA CONSTE POR LA PRESENTE QUE:-----
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA,
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América.
16 de noviembre de 2000-----
POR LA PRESENTE CERTIFICO QUE LA ADJUNTA ES COPIA FIEL DEL
ARCHIVO QUE OBRA EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA DE LOS DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES A
LA SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA MAS ABAJO QUE CUMPLEN CON
LOS REQUISITOS PARA QUE SE LES OTORQUE UNA FECHA DE
PRESENTACION CONFORME AL TITULO 35, ARTICULO 111 DEL CODIGO DE
ESTADOS UNIDOS-----
SOLICITUD NUMERO: 60/222.561-----
FECHA DE PRESENTACION: 3 de agosto de 2000-----
En representación del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS.
[Aparecen una firma y aclaración de firma que rezan:] T.
Lawrence, T.LAWRENCE, Funcionario Certificador-----
[Sobre el margen inferior izquierdo aparece un sello que
reza:] Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de
América-----
[En el margen izquierdo de todas las páginas del documento
aparece un timbrado que reza:] 60/222.561.3/08/00-----

109
217

jc868 Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos, 3/08/00
jc879, Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos.
60/222.561.3/08/00

Correo Expreso No.: EJ707278257US

Archivo Número: A0000203L2-01-CA

Coloque un signo más (+) dentro de este casillero → [+]

Archivo No. A0000203L2-01-CA

CARATULA DE SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA

(Gran Empresa)

La presente es un pedido de presentación de Solicitud Provisoria conforme al Título 37, artículo 1.53(b)(2) del Código de Normas Federales

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)
Ronald Lynn	Merriman	5929 Lohr Lake Court, Ann Arbor, Michigan 48108, Estados Unidos de América
[] Se mencionan inventores adicionales en la página 2 adjunta a la presente.		
TÍTULO DE LA INVENCION (280 caracteres máximo)		

229
229
229
218
X

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN						
DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA						
Dirija toda la correspondencia a:						
Número de Cliente			→			
			Coloque la Etiqueta de Código de Barras del Número de Cliente aquí			
O						
☒	Nombre de Empresa		Charles W. Ashbrook			
☐	o Persona Física					
Domicilio		Warner-Lambert Company				
Domicilio		2800 Plymouth Road				
Ciudad		Ann Arbor	Estado	Michigan	C.P.	48105
País		Estados Unidos	Teléfono	734-622-5215	Fax	734-622-1553
PARTES DE LA SOLICITUD ADJUNTAS (marque lo que corresponda)						
[x] Memoria Descriptiva Número de páginas [29]						
[] Dibujos Número de páginas []						
[x] Otros (especifique) 15 reivindicaciones, 2 páginas						
Resumen, 1 página						
FORMA DE PAGO DEL ARANCEL DE PRESENTACION PARA ESTA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (marque una opción)						

219

[] Se adjunta cheque u orden de pago para cubrir el arancel de presentación [x] Por la presente se autoriza al Comisario a debitar el arancel de presentación o a acreditar todo pago excedente a la Cuenta de Depósito Número: 23-0455.	IMPORTE DEL	
	ARANCEL DE PRESENTACION	\$150,00

La invención fue hecha por una repartición del Gobierno de los Estados Unidos o conforme a un contrato celebrado con una repartición del Gobierno de Estados Unidos.

X No

___ Sí, el nombre de la repartición del Gobierno de EE.UU. y el número de contrato es _____

Presentado respetuosamente por:

FIRMA: Charles W. Ashbrook. Fecha: 3 de agosto de 200

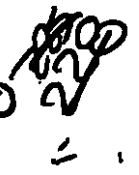
ACLARACION DE FIRMA: Charles W. Ashbrook. Reg.No: 27.610

(si corresponde)

Teléfono: 734-622-5215

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE-SOLICITUDES PROVISORIAS

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231

220 

Página 1 de 2

Archivo Número: A0000203L2-01-CA

CARATULA PARA SOLICITUD DE PATENTE PROVISORIA (Gran Empresa)

INVENTOR(ES)/SOLICITANTE(S)		
Nombre (primero y segundo [si tuviere])	Apellido	DOMICILIO (Ciudad y Estado o País Extranjero)

Certificado de Envío por Correo Expreso

Por la presente certifico que esta carátula de solicitud de patente provisoria y el arancel se depositan el 3 de agosto de 2000, en el Servicio Postal de Estados Unidos como servicio de "Correo Expreso al Destinatario" conforme al Título 37, artículo 1.10 del Código de Normas Federales y está dirigido al Subcomisario de Patentes, Washington, DC 20231. [Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Firma del Remitente de Correspondencia.

TANYA R. McMULLEN

Aclaración de firma del Remitente de Correspondencia

EJ707278257US

Número de Etiqueta de Correspondencia por "Correo Expreso"

USAR SOLO PARA PRESENTACION DE SOLICITUDES PROVISORIAS

221

REMITASE A: Casillero Solicitudes Provisorias, Subcomisario de
Patentes, Washington, DC 20231

Página 2 de 2

Correo Expreso No. EJ707278257US

Archivo Número: A0000203L2-01-CA

A0000203L2-01-CA

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN

DM_ARCHIVO/PD A0000203L2

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La invención se refiere a un método para tratar tumores utilizando combinaciones de agentes oncolíticos conocidos. El uso de los agentes juntos proporciona inesperadamente una eficacia mayor que si se emplean agentes simples solamente.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La quimioterapia del cáncer ha avanzado sustancialmente en años recientes. Muchos tumores se han tratado efectivamente utilizando compuestos que son ya sea productos que ocurren naturalmente o agentes sintéticos. La quimioterapia del cáncer con frecuencia ocasiona el uso de una combinación de agentes, generalmente como un medio para proporcionar efectos terapéuticos mayores y reducir los efectos tóxicos que se encuentran con frecuencia con los agentes individuales cuando se usan solos.

En la actualidad, hemos descubierto una única combinación de agentes oncolíticos conocidos que exhibe un importante efecto sinérgico. La combinación utiliza el agente acetildinalina, junto con paclitaxel y/o carboplatina. La combinación es especialmente efectiva en el tratamiento a los

pacientes con tumores sólidos, especialmente cáncer de pulmón de célula no pequeña y otros tumores sólidos avanzados.

La acetildinalina es 4-acetilamino-N-(2'-aminofenil)-benzamida. Es también conocida como CI-994. Se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5.137.918, que se incorpora a la presente a modo de referencia para su enseñanza de cómo hacer acetildinalina, cómo formularla en formas de dosificación, y cómo usarla para tratar cánceres tal como el cáncer de colon y adenocarcinomas. La acetildinalina también se describe en la Patente de los Estados Unidos N° 5.795.909 como un posible conjugado para el tratamiento del cáncer.

El paclitaxel es un inhibidor mitótico de producto natural. Es un agente antimicrotúbulo que promueve la reunión de microtúbulos de los dímeros de tubulina y estabiliza los microtúbulos previniendo la despolimerización. Esta estabilidad da como resultado la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además, el paclitaxel induce a formaciones o fascículos anormales de microtúbulos a través del ciclo de la célula y múltiples ásteres de microtúbulos durante la mitosis. El paclitaxel se indica principalmente para el carcinoma ovárico y cáncer de mamas, aunque también es útil en el tratamiento de otros cánceres. El uso del paclitaxel

generalmente está acompañado por efectos colaterales no deseados, incluyendo reacciones de hipersensibilidad, hipotensión, bradicardia, hipertensión, náuseas y vómitos, y reacciones en el lugar de la inyección. El paclitaxel se encuentra comercialmente disponible como Taxol® (Bristol-Myers Squibb).

La carboplatina es un compuesto bicíclico que tiene platino como un átomo de anillo. El compuesto se usa rutinariamente como un agente quimioterapéutico para el cáncer, especialmente para el carcinoma de ovarios, así como también cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC). La carboplatina generalmente se usa en combinación con otros agentes antineoplásicos, y el uso de combinación de carboplatina y paclitaxel se está usando ampliamente para tratar pacientes con NSCLC avanzado, cáncer de ovarios, y otros cánceres serios (véase Calvert et al., *J. Clin. Oncol.*, 1989;7:1748-1756). La carboplatina se encuentra disponible comercialmente como Paraplatin® (Bristol-Myers Squibb). El producto es suministrado como un polvo blanco cristalino en viales que contienen 50, 150 y 450 mg, y el polvo es reconstituido con Agua Estéril para Inyección, Dextrosa al 5% en Agua, o Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección.

Un objeto de esta invención es proporcionar un método para tratar cánceres, especialmente tumores sólidos avanzados,

215

con una combinación que comprende acetildinalina junto con paclitaxel o carboplatina, o una combinación que comprende acetildinalina, paclitaxel y carboplatina. Otro objeto es proporcionar una composición que comprende cantidades sinérgicas de acetildinalina y paclitaxel, acetildinalina y carboplatina, y acetildinalina y paclitaxel y carboplatina.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se relaciona con una combinación sinérgica de agentes antineoplásicos, y con un método para tratar tumores que comprenden la administración de la combinación. La invención más particularmente proporciona una composición que comprende, como primer componente, la acetildinalina, y como segundo componente el paclitaxel o la carboplatina. La invención también proporciona una composición que comprende los tres agentes juntos.

Las composiciones de esta invención consisten esencialmente en los principios activos antes mencionados, o sales adecuadas de los mismos, junto con excipientes comunes, diluyentes y portadores.

En otra realización de la invención, proporcionamos un método para tratar cáncer que comprende la administración a un animal que necesita del tratamiento, de una cantidad efectiva

de una combinación de acetildinalina con paclitaxel, carboplatina, o una combinación de acetildinalina, paclitaxel y carboplatina.

Un método preferido incluye el tratamiento de tumores sólidos.

Otro método preferido emplea una cantidad antitumor de acetildinalina y una cantidad efectiva de paclitaxel para tratar cánceres susceptibles, incluyendo NSCLC, cáncer de mamas, cáncer de ovarios, cáncer de cabeza y cuello de útero, mielomas, cáncer de próstata y cáncer pancreático.

Otro método preferido emplea una cantidad antitumor de acetildinalina y una cantidad efectiva de carboplatina para tratar cánceres susceptibles.

Otro método preferido emplea una cantidad antitumor de acetildinalina más una cantidad efectiva de paclitaxel más una cantidad efectiva de carboplatina para tratar cánceres susceptibles.

Otra realización de la invención es un juego que comprende en un compartimento una dosificación de acetildinalina, y en otro compartimento una dosificación de paclitaxel.

Otra realización de la invención es un juego que comprende en un compartimento una dosificación de acetildinalina, y en otro compartimento una dosificación de

paclitaxel, y en un tercer compartimento una dosificación de carboplatina.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la sinergia de CI-994 y paclitaxel en las células del cáncer de colon del ratón.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los compuestos a ser utilizados en el método de esta invención serán administrados en dosis comúnmente empleadas clínicamente. Dichas dosis se calcularán del modo normal, por ejemplo en el área superficial del cuerpo. La acetildinalina será administrada, por ejemplo, en dosis de 1,0 mg/m² a 50 mg/m², preferentemente de 2,0 mg/m² a 10,0 mg/m². Idealmente, la acetildinalina se administrará a una dosis que producirá niveles plasmáticos de 5 a 100 µg/mL. La acetildinalina típicamente es administrada oralmente, por ejemplo, como cápsulas que tienen principio activo en las cantidades de 2,5, 5, y 25 mg por cápsula. La acetildinalina se administrará diariamente en los mismos niveles de dosis durante todo el período de tratamiento, típicamente durante 15 a 30 días. Los períodos de tratamiento múltiples se pueden practicar, tal

12328

como lo indica el profesional médico tratante y el paciente particular y la condición a ser tratada.

El paclitaxel es una droga citotóxica anticáncer, y se debe tener cuidado en el manejo del agente. El paclitaxel, típicamente se suministra en viales, y se diluye antes de la administración mediante infusión intravenosa. Los diluyentes típicos incluyen cloruro de sodio al 0,9%, dextrosa al 5%. La concentración final para la infusión generalmente es alrededor de 0,3 a 1,2 mg/mL. El paclitaxel está comercialmente disponible en varias concentraciones, por ejemplo, 30 mg/5 mL en viales multidosis, 100 mg/16,7 mL en viales multidosis, y 300 mg/50 mL en viales multidosis. El producto generalmente se administra, para el tratamiento del cáncer de ovarios por ejemplo, a dosis de aproximadamente 135 mg/m² a 225 mg/m² durante 3 horas cada tres semanas, generalmente en aumentos de 25 mg/m².

El agente es un tratamiento efectivo para el carcinoma de mamas a dosis de 175 mg/m² administradas IV durante 3 horas cada 3 semanas. Para el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA, el paclitaxel es generalmente administrado IV a 135 mg/m² durante 3 horas cada 3 semanas, o a 100 mg/m² durante 3 horas cada 2 semanas. En general, la intensidad de la dosis de paclitaxel será aproximadamente 45 a 50 mg/m²/semana.

229

La carboplatina se administra como una infusión IV durante un periodo de aproximadamente 30 minutos a 1 hora. La dosis comúnmente usada será aproximadamente 25 mg a 500 mg para cada curso de tratamiento, por ejemplo, todos los días durante 12 a 14 días, seguido por 4 a 6 días sin dosificación, y luego dosificación repetida durante otros 12 a 14 días.

En una realización preferida, una combinación de invención típica será administrada en la siguientes dosis como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1

Dosis de Paclitaxel (mg/m ² administrada durante 3 horas en el Día 1	Dosis de Acetildinalina (dosis orales administradas diariamente en los Días 1-14)
175	2,5 mg de dosis fija
175	5 mg de dosis fija
200	6 mg/m ² /día
225	4 mg/m ² /día

Otra realización de dosificación típica se muestra en la Tabla

Tabla 2

Dosis de Carboplatina (mg/m ² administrada durante 30 minutos en el Día 1	Dosis de Acetildinalina (dosis orales administradas diariamente en los Días 1-14)
150	2,5 mg de dosis fija
200	6 mg de dosis fija
300	6 mg/m ² /día
500	4 mg/m ² /día

Una realización especialmente preferida es la combinación de los tres agentes, y la dosificación típica se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Dosis de Paclitaxel (mg/m ² administrada durante 3 horas en el Día 1)	Dosis de Carboplatina (mg/m ² administrada durante 30 minutos en el Día 1)	Dosis de Acetildinalina (dosis orales administradas diariamente en los Días 1-14)
175	300	2,5 mg de dosis fija
175	400	5 mg de dosis fija
175	350	4 mg/m ² /día

200	450	6 mg/m ² /día
250	200	4 mg/m ² /día

Las combinaciones suministradas por esta invención han sido evaluadas en varios sistemas de ensayo, y los datos se pueden analizar utilizando un programa estándar para cuantificar sinergismo, aditivismo y antagonismo entre los agentes anticáncer. El programa preferentemente utilizado es el descrito por Chou y Talalay, en "New Avenues in Developmental Cancer Chemotherapy", Academic Press, 1987, Capítulo 2.

El método se basa en el principio de efecto medio de la ley de masa-acción usando un sistema cinético de enzima como un modelo. La ecuación es simple y describe las relaciones entre la dosis y el efecto sin tener en cuenta el tamaño de la

$$f_s/f_o = (D/D_m)^m$$

$$D = D_m [f_s/(1 - f_s)]^{1/m}$$

curva dosis-efecto. Dos ecuaciones básicas constituyen los pilares de esta metodología. Para relacionar dosis y efecto para una droga simple de la manera más simple posible, la ecuación de efecto medio derivada por Chou se da por:

donde el lado derecho representa la dosis y el lado izquierdo representa el efecto, en donde f_a y f_u son las fracciones afectadas y no afectadas, respectivamente, D es la dosis, D_m es la dosis de efecto medio que significa la potencia, y m es un coeficiente que significa la forma de la curva dosis-efecto. A partir de esta ecuación Chou y Talalay derivaron la ecuación general para dos o más drogas:

$$\begin{aligned} \left[\frac{(f_a)_{1,2}}{(f_u)_{1,2}} \right]^{1/m} &= \left[\frac{(f_a)_1}{(f_u)_1} \right]^{1/m} + \left[\frac{(f_a)_2}{(f_u)_2} \right]^{1/m} + \alpha \left[\frac{(f_a)_1 (f_a)_2}{(f_u)_1 (f_u)_2} \right]^{1/m} \\ &= \frac{(D)_1}{(D_m)_1} + \frac{(D)_2}{(D_m)_2} + \frac{\alpha (D)_1 (D)_2}{(D_m)_1 (D_m)_2} \end{aligned}$$

donde $m = 1$ es para la cinética tipo Michaelis-Menten del primer orden y $m > 1$ (o $m < 1$) es para la cinética tipo Hill de orden superior (u orden inferior). Cuando $\alpha = 0$, el tercer término en el lado derecho desaparece y cuando $\alpha = 1$, el tercer término se conserva. $\alpha = 0$ se usa para drogas mutuamente exclusivas y $\alpha = 1$ se usa para drogas mutuamente no exclusivas. Para las drogas que tienen modos de acción iguales o similares, los efectos de ambas drogas son mutuamente exclusivos. Para las drogas que tienen diferentes modos de acción o actúan independientemente, los efectos de ambas drogas son mutuamente no exclusivos.

Un gráfico de fracción afectada (F_a) versus el índice de combinación (CI) se denomina gráfico F_a -CI. Este gráfico indica sinergismo, aditividad o antagonismo de dos drogas en varios niveles de efecto en una mezcla que se diluye serialmente. Si se preparan varias mezclas, es posible estimar el índice de combinación óptima para sinergia máxima. Los niveles de efecto diferentes dan diferentes grados de sinergismo, aditivismo o antagonismo. Los valores CI <1 indican sinergismo; los valores CI >1 indican antagonismo, y los valores CI que son uno u oscilan alrededor de uno indican aditivismo. Para los agentes anticáncer, el sinergismo a niveles de alto efecto (F_a) es clínicamente más relevante a niveles bajos de F_a .

Si bien la acetildinalina (CI-994) no ha sido aprobada para uso clínico, ha sido evaluada sin embargo en varias pruebas clínicas. En uno de esos estudios, los pacientes fueron tratados usando un esquema de intensificación de dosis que aumentaba tanto la dosis diaria como la duración del tratamiento. La mayoría de los pacientes habían recibido extensivas antes de la quimioterapia. La dosis máxima tolerada (MTD) fue $15 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ cuando la duración del tratamiento fue de 14 días consecutivos. Para permitir un tratamiento más prolongado, se estudiaron dosis inferiores. Usando un programa de 8 semanas de terapia diaria continua, seguida por un período de "vacaciones de la droga" de 2 semanas, la MTD fue 8

mg/m²/día. La toxicidad de límite de dosis fue la trombocitopenia o neutropenia, que generalmente se presenta dentro del mes de inicio de la terapia. Los recuentos de sangre tendieron a estabilizarse aún con el tratamiento continuo y a recuperarse rápidamente cuando se interrumpió el tratamiento. No hubo evidencia de toxicidad acumulativa después de cursos repetidos y exposiciones prolongadas a CI-994. Otras toxicidades incluyeron náuseas, vómitos, diarreas, anorexia, fatiga, mucositis, dolor de cabeza, deshidratación, y aumentos en los valores de prueba de la función hepática y renal. Las respuestas incluyeron una respuesta parcial en un paciente fuertemente tratado con anterioridad con NSCLC y una respuesta menor en un paciente con cáncer de célula renal y NSCLC.

Se condujo un estudio adicional en Fase 1 en pacientes con leucemia aguda recurrente u otra malignidad hematológica usando un programa de dosificación de 5 días de altas dosis una vez por día. La MTD fue 135 mg/m²/día. La toxicidad de límite de dosis fue toxicidad aguda del SNC manifestada como sedación y somnolencia. Otros efectos adversos incluyeron náuseas, vómitos, hipotensión que resulta de la deshidratación, hipocalcemia, dolor de cabeza, y en un paciente cada uno, pancreatitis aguda, un síndrome piramidal caracterizado por hiperreflexia y reflejos bilaterales de

Babinski, y sepsis. Las toxicidades hematológicas no se pudieron evaluar en esta población de pacientes. Dos pacientes con AML desarrollaron síndrome de lisis de tumor, resultando en una muerte. Se observaron disminuciones transitorias en los recuentos de glóbulos blancos periféricos.

Un programa de Fase 2 se está conduciendo actualmente con CI-994, usado como un agente simple. El régimen de dosificación es 8 mg/m² administrado diariamente en forma oral. Se han tratado más de 100 pacientes, incluyendo pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer de célula renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello de útero, cáncer de ovario, mieloma, cáncer de próstata, y cáncer de mamas. Algunos pacientes han tolerado aumentos de dosis a 10 mg/m², mientras que algunos pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a trombocitopenia, y luego lo reiniciaron con CI-994 en dosis menores. Los eventos adversos han sido similares a los observados en el protocolo de dosificación crónica de Fase 1. La trombocitopenia ha sido la toxicidad de límite de dosis. Se han reportado eventos adversos neurológicos no frecuentes incluyendo parestesias, confusión y alucinaciones. Se han observado respuestas objetivas en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña. El beneficio clínico se ha reportado en pacientes con cáncer de célula renal.

En el estudio de Fase 1 de tumor sólido, las dosis de CI-994 se administraron oralmente siguiendo un periodo de ayuno, y las muestras de sangre se recolectaron para los análisis farmacocinéticos. Los resultados preliminares indican que el nivel máximo de sangre se logra aproximadamente 1 a 2 horas después de la ingestión, y la vida media de eliminación terminal de CI-994 es aproximadamente 15 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas de CI-994 logradas con niveles de dosis en aumento fueron menos que proporcional a la dosis. La vida media de eliminación terminal y el índice de depuración aparente fueron independientes de la dosis administrada.

Un objetivo adicional de este estudio fue determinar si tomando CI-994 con la comida afectaba su índice o grado de absorción. A doce pacientes en ayuno se les administró una dosis simple de CI-994, 8 mg/m². Una semana después, se les administró a los mismos pacientes la misma dosis de CI-994 con una comida normal. Los análisis de datos farmacocinéticos revelaron que CI-994 se puede tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los estudios de "balance de masa/vía de eliminación no se han conducido en humanos. Los estudios en animales indican que la vía principal de eliminación es a través de la excreción renal, con 80% y 62% de droga radiomarcada que aparece en la

orina de los monos y ratas, respectivamente, dentro de las 24 horas.

Los siguientes ejemplos detallados establecen además la sinergia entre CI-994 y paclitaxel.

EJEMPLO 1

Las combinaciones sinérgicas proporcionadas por esta invención han sido evaluadas en estudios estándares de quimioterapia usando ratones BALB/C hembra con un peso de 18 a 20 g. Los ratones de prueba se obtuvieron de Charles River Laboratories, Wilmington, MA. En el día 0 de la prueba, se le implantó quirúrgicamente a cada ratón (subcutáneamente) un fragmento de tumor de carcinoma de célula pulmonar escamosa LC-12, con un peso aproximado de 30 mg. Los fragmentos de tumor se implantaron usando un trocar de calibre 12. Los ratones se pesaron semanalmente, y el tamaño del tumor (ancho y largo en mm) se midió dos veces cada semana con calibres estándares. La masa del tumor para cada animal se calculó de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Masa} = \frac{(a \times b^2)}{2}$$

donde "a" es el ancho del tumor en mm, y "b" es la longitud en mm. La evaluación de la actividad anticáncer se estableció por la fórmula T-C, donde "T" y "C" son el tiempo medio (en días) requeridos para los tumores tratados y de control (respectivamente) para alcanzar un tamaño predeterminado de 750 mg (el "tamaño de evaluación"). La actividad antitumor se evaluó de acuerdo con cuatro parámetros: (1) respuesta parcial del tumor (PR); (2) respuesta completa del tumor (CR); (3) supervivencia libre de tumor (TF); y (4) retraso de crecimiento del tumor (TL). El retraso de crecimiento del tumor se expresa como un valor T-C, donde T son los días medios requeridos para los tumores del grupo de tratamiento para alcanzar un tamaño predeterminado (por ejemplo 750 mg), y C son los días medios para los tumores del grupo de control para alcanzar este tamaño. A partir del valor de retraso de crecimiento del tumor, la destrucción neta de la célula del tumor $\log_{10}$ se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Destrucción neta de la célula del tumor } \log_{10} = [(T-C) - Rx] / 3,32 \times Td$$

donde Td son los días para que la masa del tumor se duplique, y Rx es el total de días de tratamiento. El Td se estima de la línea recta mejor ajustada de un gráfico lineal de log de los

tumores del grupo de control en crecimiento exponencial (gama de 200 a 800 mg). La conversión de los valores T-C a la destrucción de la célula $\log_{10}$ es posible porque el Td para los tumores que vuelven a desarrollarse después del tratamiento es aproximadamente el mismo que para los ratones de control no tratados. El valor de destrucción neta $\log_{10}$ normaliza los datos de eficacia para el crecimiento del tumor durante los regímenes de tratamiento de duración variada y proporciona una estimación de si se puede presentar una regresión verdadera del tumor. Los valores positivos indican que ocurrió una reducción verdadera del peso del tumor. Los valores negativos indican que el tumor realmente creció (aunque posiblemente más lentamente) durante el tratamiento. Los sobrevivientes libres de tumor fueron excluidos de estos cálculos.

La acetildinalina se suspendió en metilcelulosa acuosa al 0,5% y se administró oralmente en varias dosificaciones en volúmenes de 0,5 mL. El taxol se disolvió en solución salina acuosa al 0,1% y se administró de manera intravenosa en varios niveles de dosificación en inyecciones de 0,5 mL.

Los animales se dividieron en grupos de ocho animales cada uno. Un grupo sirvió como controles y no recibió tratamientos con droga. Cuatro grupos recibieron dosis orales de acetildinalina solamente a un nivel especificado de droga activa (7,5 mg/kg, 15 mg/kg, 30 mg/kg, y 60 mg/kg). La

240 5/2/88

acetildinalina se administró diariamente en los Días 11-15 (el Día 0 es cuando se implantó el tumor), Días 18-22, y Días 25-29. Un grupo recibió Taxol solamente a dosis de 15 y 20 mg/kg. Cuatro grupos recibieron acetildinalina en las dosis mencionadas, en combinación con 15 mg/kg de Taxol, y otros cuatro grupos recibieron acetildinalina en las dosis mencionadas en combinación con Taxol a 20 mg/kg.

RESULTADOS Y CONCLUSIÓN

Los efectos antitumor que se producen cuando se usa CI-994 en combinaciones con Taxol se muestran en la Tabla 4. La MTD de CI-994 fue 60 mg/kg/día. Esta dosis produjo un índice de respuesta completa del tumor del 12,5% y no hubo respuestas parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente al CI-994 fue de 14,9 días. Este retraso representa una destrucción neta de la célula del tumor de $-0,18 \log_{10}$. Ninguno de los ratones estuvo libre de tumor cuando el estudio finalizó 74 días después del último tratamiento con CI-994. La CI-994 a 30 mg/kg/día (50% su MTD) no produjo respuestas completas ni parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor producido por esta dosis fue 3,2 días, que representa una destrucción neta de la célula del tumor de $-0,7 \log_{10}$. La MTD de Taxol fue 20

mg/kg/día. Esta dosis no produjo respuestas completas o parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor producido por esta dosis fue 2,5 días. Esto representa una destrucción neta de la célula del tumor de $-0,07 \log_{10}$.

La CI-994 no se pudo administrar en su MTD con Taxol en su MTD debido a letalidad inaceptable y pérdida de peso. Sin embargo, la CI-994 se pudo administrar al 50% de su MTD con Taxol en su MTD. Esta combinación produjo índices de respuestas completas y parciales del tumor de 37,5% a 25%, respectivamente. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente a esta combinación fue de 17,7 días, que representa destrucciones netas de células del tumor de $-0,06 \log_{10}$. Hubo un 12,5% de ratones sin tumor cuando el estudio finalizó a los 74 días después del último tratamiento con CI-994.

La mejor actividad antitumor se observó cuando se administró CI-994 en su MTD con Taxol al 50% de su MTD. Esta combinación produjo un índice de respuesta completa del tumor del 100% y 100% de los ratones todavía seguían sin tumor cuando el estudio finalizó 74 días después del último tratamiento con CI-994.

Estos resultados indican que la actividad antitumor es más que aditiva cuando se administra CI-994 en su MTD al mismo tiempo que Taxol el 50% de su MTD.

Tabla 4
Efecto antitumor de las combinaciones de CI-9-94 y Taxol en el Modelo de Tumor de Pulmón
del Ratón LC-12: Efecto del tratamiento simultáneo contra el tumor de etapa avanzada

CI-994		Taxol		Muertes tóxicas	% en peso Cambio ^b	Efecto Antitumor				
Dosis ^a	Programa	Dosis ^a	Programa			CR ^c	PR ^d	% Libre de Tumor ^e	T-C ^f (+)	Destrucción neta Log ₁₀ ^g
--	--	--	--	0/8	+15,5	0/8	0/8	0/8	0,0	0,0
7,5	11-15, 18-22, 25-29	--	--	0/8	+10,6	0/8	0/8	0/8	2,0	-0,75
15,0		--	--	0/8	+7,4	0/8	0/8	0/8	0,5	-0,82
30,0		--	--	0/8	-1,4	0/8	0/8	0/8	3,2	-0,70
60,0		--	--	0/8	-4,4	0/8	0/8	0/8	14,9	-0,18
		--	--	0/8		1/8	0/8	0/8		
--	--	15	11-15	0/8	-3,9	0/8	0/8	0/8	0,0	-0,22
--	--	20		0/8	-8,2	0/8	0/8	0/8	2,5	-0,07
7,5	11-15, 18-22, 25-29	15	11-15	0/8	-3,2	0/8	0/8	0/8	2,2 (2,0)	-0,74
15,0				0/7	-13,1	1/8	0/8	1/8	8,3 (0,5)	-0,47
30,0				0/8	-14,1	1/8	5/8	1/8	13,9 (3,2)	-0,23
60,0				0/8	-17,1	8/8	--	8/8	>103,0 (14,9)	>3,72
7,5	11-15, 18-22, 25-29	20	11-15	0/8	-10,1	0/8	0/8	0/8	2,5 (4,5)	-0,73
15,0				1/8	-11,6	1/8	2/8	1/8	8,9 (3,0)	-0,45
30,0				0/8	-13,9	3/8	2/8	1/8	17,7 (5,7)	-0,06
60,0				3/8	-20,0	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Tóxico	Tóxico

a Las dosis están expresadas en mg/kg/día
b Una pérdida de peso es lo máximo que se observa durante el tratamiento; un aumento de peso es el peso observado al final del tratamiento.
c La respuesta completa (CR) se define como la fracción de tumores que tuvo un 100% de disminución en la masa del tumor durante el estudio.
d La respuesta parcial (PR) se define como la fracción de tumores que tuvo al menos un 50% de disminución en la masa del tumor medible durante el estudio.
e El porcentaje libre de tumor representa a los ratones que han presentado un tumor no detectable cuando el estudio finalizó en el Día 103.
f La diferencia en días para los tumores tratados y de control para alcanzar los 750 mg. El valor entre paréntesis representa el valor T-C calculado para un efecto antitumor aditivo.
g La destrucción neta de la célula del tumor log₁₀ se calculó a partir del valor T-C como se describió en Materiales y Métodos.

242

243

EJEMPLO 2

La combinación de CI-994 más paclitaxel fue evaluada en las células del carcinoma de colon del ratón (26:10 células recombinantes), y el dato fue analizado de acuerdo con el programa Chou y Talalay que estableció que ambas combinaciones son sinérgicas.

Las células del carcinoma de colon del ratón se sembraron en placas de cultivo de 96 orificios en medio de cultivo RPMI 1640 suplementado con suero fetal de ternero al 20% y 10 µg/mL de insulina. Se agregaron varias concentraciones juntas de CI-994 y paclitaxel 24 horas después de que las células fueran inicialmente sembradas en las placas de cultivo y se dejaron unir. El efecto de CI-994 y Taxol solamente y en combinación sobre la proliferación del carcinoma de colon se determinó después de 96 horas de incubación a 37° usando el ensayo SRB (Skehan P., Stoneng R., Scudiero D., et al. *New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer-drug screening*, *J Natl. Cancer Inst.*, 1990;82:1107-1112). El dato de la quimioterapia de combinación se analizó usando el programa Biosoft, "Análisis del Efecto de la Dosis con Microcomputadoras para PC IBM", que es un programa estándar para cuantificar el sinérgismo, aditivismo, y el antagonismo entre los agentes anticáncer, y se basa en el principio de efecto medio de la

ley masa-acción usando un modelo de sistema cinético de enzima descrito por Chou y Talalay. Los gráficos de la fracción afectada (Fa) versus el índice de combinación (CI) se denominan gráficos Fa-CI. Estos gráficos indican sinergismo, aditivismo, o antagonismo de 2 drogas en varios niveles de efecto en una mezcla que se diluye serialmente. Si se realizan varias mezclas, es posible estimar el índice de combinación óptimo para la máxima sinergia. Los diferentes niveles de efecto generalmente dan diferentes grados de sinergismo, aditivismo, o antagonismo. Los valores $CI < 1$ indican sinergismo; los valores $CI > 1$ indican antagonismo y los valores que oscilan alrededor de 1 como una línea recta indican aditividad. La Figura 1 muestra gráficos Fa-CI representativos para CI-994 más Taxol. En los gráficos, los valores CI sobre la gama completa de Fa son menores a uno, indicando sinergia para las combinaciones de droga.

EJEMPLO 3

El procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 se continuó para evaluar la actividad antitumor de CI-994 en combinación con carboplatina.

La CI-994 se administró oralmente durante tres ciclos de tratamiento. Cada ciclo consistió en tratamientos diarios

durante 5 días seguidos de 2 días de descanso (15 días en total de tratamiento). Con este programa, la MTD fue 60 mg/kg. Esta dosis produjo 50% de respuestas completas y no produjo respuestas parciales. Los ratones cuyo tumor respondió completamente estuvieron libres de tumor cuando el estudio finalizó en el Día 71. Para los tumores que no respondieron completamente, la CI-994 en su MTD produjo un retraso del crecimiento del tumor de 19,4 días. Este retraso en el crecimiento del tumor representa una destrucción neta de la célula del tumor de 0,1 $\log_{10}$. Cuando la CI-994 se administró a 30 mg/kg, hubo un 20% de respuestas completas, 10% de respuestas parciales, y un retraso del crecimiento del tumor de 8,2 días. Se observó poca actividad antitumor con dosis inferiores de CI-994. La Carboplatina (Paraplatin®, Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ) se administró ip, una vez por día, durante 5 días. En su MTD de 20 mg/kg, la carboplatina produjo 20% de respuestas completas, 10% de respuestas parciales, y un retraso en el crecimiento del tumor de sólo 5,9 días. La carboplatina al 75% de su MTD (15 mg/kg) produjo diez por ciento de respuestas completas, no produjo respuestas parciales, y un retraso del crecimiento del tumor de 8,3 días. La carboplatina se administró con CI-994 durante el primer curso de tratamiento con CI-994. Cuando se administró de esta manera, la CI-994 se pudo administrar a sólo el 25% de su MTD

con carboplatina en su MTD sin aumento en la letalidad. Esta combinación de dosis produjo 70% de respuestas completas y 10% de respuestas parciales del tumor. Sesenta por ciento de los ratones estuvieron libres de tumores al final del estudio en el Día 71. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente, o volvieron a crecer, fue de 20,8 días. Esto representa un efecto antitumor más que aditivo. Cuando CI-994 se administró en su MTD con carboplatina en 75% de su MTD, hubo 100% de respuesta completas del tumor. Ciento por ciento de los ratones que sobrevivieron estaban libres de tumores al final del estudio. Esto representa una destrucción neta de la célula del tumor de al menos $3,8 \log_{10}$, que es claramente un efecto antitumor más que aditivo. Sólo hubo una muerte en este grupo, pero la causa de la misma se desconoce.

Los resultados del estudio que antecede se presentan en la Tabla 5. Los resultados establecen que la CI-994 se puede administrar con carboplatina para producir un efecto antitumor más que aditivo sin un aumento significativo en la toxicidad. Esto da como resultado un efecto terapéutico que es superior a los efectos producidos por la droga sola en sus MTD.

Tabla 5
Efecto antitumor del Tratamiento con CI-994 y Carboplatina contra el Carcinoma de Pulmón
del Ratón LC-12

CI-994		Carboplatina		N° de Muertes	% en peso Cambio ^b	Efecto Antitumor				
Dosis ^a	Programa	Dosis ^a	Programa			CR ^c	PR ^d	T-C ^e (aditivo)	Destrucción neta Log ₁₀ ^f	N° de Libre de Tumor ^g
0	--	0	--	0/10	+10,4	0/10	0/10	--	--	0/10
7,5	Días 8-12, 15-19, 22-26	0	--	0/10	+4,4	2/10	2/10	1,0	-1,2	2/10
15,0		0	--	0/10	+4,9	1/10	1/10	0,9	-1,3	1/10
30,0		0	--	0/10	+2,0	2/10	2/10	8,2	-0,7	2/10
60,0		0	--	0/10	-1,5	5/10	5/10	19,4	+0,1	5/10
0	--	15	Días 8-12	1/10 ^h	-2,0	1/10	1/10	8,3	+0,3	0/9
0	--	20		0/10	-5,5	2/10	2/10	3,5	+0,1	2/10
7,5	Días 8-12, 15-19, 22-26	15	Días 8-12	0/10	-2,0	0/10	0/10	7,7 (5,3)	-0,8	0/10
15,0		15		0/10	-5,5	4/10	4/10	25,0 (9,2)	-0,2	2/10
30,0		15		0/10	-5,6	8/10	8/10	15,9 (14,5)	-0,2	5/10
60,0		15		1/10 ^h	-15,6	10/10	10/10	>71,0 (27,7)	>+3,8	9/9
7,5	Días 8-12, 15-19, 22-26	20	Días 8-12	0/10	-5,4	0/10	0/10	12,7 (6,9)	-0,4	0/10
15,0		20		0/10	-7,0	7/10	7/10	20,8 (6,8)	+0,2	6/10
30,0		20		3/10 ^h	-11,3	8/10	8/10	53,9 (14,1)	+2,6	6/7
60,0		20		3/10 ^h	-14,2	10/10	10/10	>71,0 (25,3)	>+3,8	7/7

a Las dosis están expresadas en mg/kg/día. Los tratamientos comenzaron cuando los pesos de los tumores estaban entre 189 y 245 mg (medio = 245 mg).
b Una pérdida de peso es lo máximo que se observa durante el tratamiento; un aumento de peso es el peso observado al final del tratamiento.
c Una respuesta completa representa un tumor cuya masa disminuyó un 100% durante el estudio.
d Una respuesta parcial representa un tumor cuya masa disminuyó al menos un 50% durante el estudio.
e T-C es la diferencia en días para los tumores tratados y de control para alcanzar 750 mg. Los valores entre paréntesis representan los valores T-C calculados para un efecto antitumor aditivo.
f La destrucción neta de la célula del tumor log₁₀ se calculó a partir del valor T-C como se describió en Materiales y Métodos.
g La cantidad de tumores representa los ratones que han presentado un tumor no detectable cuando el estudio finalizó en el Día 71.
h Las muertes fueron retrasadas y ocurrieron principalmente 1 a 2 semanas después del último tratamiento con carboplatina.

Handwritten signature and initials.

248

EJEMPLO 4

Evaluación Clínica de la Terapia de Combinación de 2 Componentes

Este es un estudio multicéntrico, abierto de Fase 1 de CI-994 administrado en combinación con paclitaxel a pacientes con tumores sólidos avanzados.

Los objetivos de este estudio son determinar (1) la MTD, (2) la dosis recomendada Fase 2, (3) la farmacocinética, (4) el perfil de seguridad, y (5) para observar la actividad antitumor de la CI-994 cuando se administra en combinación con paclitaxel a pacientes con tumores sólidos avanzados. El punto final de la eficacia primaria es lograr ya sea una PR o una CR. Los puntos finales secundarios incluyen tiempo para PR o CR, duración de PR o CR, y supervivencia.

El paclitaxel se administra como una infusión intravenosa a intervalos de 3 semanas durante el curso del tratamiento, usando una dosis inicial de 135 mg/m². La CI-994 se administra oralmente como una dosis diaria durante 21 días de un curso de 28 días, comenzando en el Día 1. Los pacientes pueden recibir cursos subsecuentes de tratamiento basados en la tolerancia y respuesta individual a la terapia. Los pacientes cuya enfermedad no responde o quienes desarrollan eventos adversos intolerables son retirados del tratamiento de estudio.

El nivel de dosis inicial de CX-994 es 4 mg/m². Un mínimo de tres pacientes serán tratados en cada nivel de dosis. Los niveles de dosis aumentaron en 2 mg/m² hasta alcanzar la MTD. Diez pacientes adicionales se deben tratar en el nivel de dosis recomendado para los estudios de Fase 2, que se espera que sea la MTD o un nivel de dosis inferior al MTD.

Una vez que el paciente comienza el tratamiento de estudio, la adición de otro tratamiento para el cáncer confundirá la evaluación de la seguridad y la eficacia y por esta razón no es permitida. Esta restricción evita la adición de agentes citotóxicos sistémicos, hormonales, inmunológicos, u otros agentes biológicos mientras que el paciente está en la fase de tratamiento de este protocolo. Los pacientes que requieren radioterapia paliativa mientras están en estudio generalmente se considera que tienen enfermedad progresiva y, a menos que exista información obligatoria contraria, deben discontinuar la medicación de estudio. Los pacientes que desarrollan nuevas metástasis cerebrales mientras están en estudio pueden interrumpir el tratamiento para recibir un curso de irradiación craneal, luego pueden reiniciar la medicación de estudio después de un período de recuperación de al menos 1 semana.

Los antieméticos se pueden usar según el juicio del investigador para prevención y/o tratamiento de las náuseas y

250

los vómitos. Se debe realizar todo el esfuerzo posible para asegurar que las náuseas y los vómitos se controlen, ya que estas condiciones pueden hacer que un paciente evite tomar o absorber las dosis orales de CI-994. Este tema es particularmente relevante en los Días 1, 8 y 15, cuando también se administra gemcitabina. Debido a que la CI-994 causó sedación y somnolencia en dosis más elevadas en el programa de Fase 1, se deben usar antieméticos que por lo menos tienen menor probabilidad de causar efectos colaterales.

Los factores que estimulan la colonia se puede usar a juicio del investigador para tratar episodios de mielosupresión severa que se complican por infección, pero no se deben usar de otro modo para soportar recuentos bajos de sangre o para mantener la intensidad de la dosis.

Si se cumplen los criterios para una CR, administrar 2 cursos adicionales de tratamiento más allá de la confirmación de la CR y luego volver a evaluar completamente el estado de enfermedad del paciente. Si se considera que el paciente está clínicamente libre de la enfermedad en ese momento, discontinuar la gemcitabina y continuar para administrar CI-994 durante 3 meses más, usando la misma dosis y programa (3 semanas sí/1 semana no). En ese momento, volver a evaluar completamente el estado de enfermedad del paciente. Si el paciente está aún en CR, el investigador debe evaluar los

251

riesgos y los beneficios potenciales para continuar el tratamiento con CI-994.

Cursos de Tratamiento

Un curso de tratamiento consiste en Taxol administrado intravenosamente en el Día 1 de un curso de 28 días más CI-994 administrado oralmente todos los días, comenzando en el Día 1, durante 21 días de un curso de 28 días. Los cursos se deben repetir en el Día 29 si ha habido una recuperación adecuada de los eventos adversos y mielosupresión, definido como parámetros no hematológicos de Grado ≤ 1 , recuento de plaquetas $\geq 100.000/\mu\text{L}$, y recuento absoluto de neutrófilo $\geq 1500/\mu\text{L}$. Los cursos subsecuentes se puede demorar por intervalos semanales hasta 3 semanas. Si no se ha presentado recuperación en el Día 50, el paciente debe discontinuar la medicación de estudio.

Dosificación de Taxol.

La dosis inicial de Taxol en cada curso es 135 mg/m^2 , administrado como una infusión intravenosa de 3 horas. Los ajustes de dosis se pueden requerir durante un curso de tratamiento. Siga las recomendaciones del fabricante para información concerniente a la preparación y administración.

Niveles de dosis de CI-994

Las dosis de CI-994 se calculan en base al área superficial del cuerpo (BSA) y se debe redondear a la concentración más cercana de cápsula disponible. La CI-994 está disponible en concentraciones de cápsula de 2,5, 5, y 25 mg. Las dosis se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

El nivel de dosis inicial de CI-994 es 4 mg/m². Los niveles de dosis subsecuentes se aumentarán (o disminuirán si es necesario) por un aumento fijo de 2 mg/m² hasta que se determine la MTD. Los pacientes individuales pueden no recibir intensificaciones de dosis de gemcitabina o CI-994 en cursos subsecuentes. Los pacientes pueden recibir una dosis inferior de CI-994 en un curso subsecuente si se experimentan toxicidades que limitan la dosis.

Tres nuevos pacientes serán evaluados en cada nuevo nivel de dosis. El tiempo mínimo que estos pacientes deben seguir es de 4 semanas antes que se pueda abrir un nuevo nivel de dosis (a menos que el tratamiento sea interrumpido más temprano y el paciente se recupere de los eventos adversos). Si ninguno de estos pacientes experimenta una toxicidad de límite de dosis, el próximo nivel de dosis más elevado será abierto. Si un paciente desarrolla una toxicidad de límite de dosis, tres pacientes más serán inscriptos en el nivel de dosis. Si ≥2 de 6 pacientes experimentan una toxicidad de límite de dosis en el mismo nivel, ese nivel de dosis será considerado la MTD.

Un paciente que se puede evaluar se define como aquel que recibe 3 dosis semanales de gemcitabina más al menos 80% de las dosis de CI-994 (≥ 17 dosis), o un paciente cuyo curso de tratamiento fue discontinuado con anticipación o no fue obediente (< 17 dosis) debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento. Un paciente que tomó menos de 17 dosis de CI-994 o no completó el curso del tratamiento debido a razones no relacionadas con el tratamiento (por ejemplo, visitas perdidas, quedarse sin suministro de CI-994, desarrollo de una condición médica coexistente que hizo que el paciente no pueda tragar las cápsulas, desarrollo de una enfermedad rápidamente progresiva) no es considerado un paciente que no se puede evaluar para la tolerancia de ese nivel de dosis.

Los pacientes deben ser alentados para tomar su dosis de CI-994 a aproximadamente la misma hora todos los días. Sin embargo, una variación de hasta 12 horas de cualquier manera es permitida para cualquier dosis dada, antes que perder una dosis del día. Si un paciente se olvida de tomar la dosis del día por completo, se lo debe instruir de no "compensar" al día siguiente. Si un paciente vomita en cualquier momento después de tomar una dosis de CI-994, se le debe instruir de no "compensar", sino de recuperar las dosis subsecuentes el día siguiente como se prescribió.

En los Días 1, 8 y 15, la dosis de CI-994 se debe administrar 2 horas antes de la dosis de gemcitabina, para

asegurar la absorción máxima en el caso de que el paciente desarrolle vómitos después de la dosis de gemcitabina.

Una vez que la MTD es determinada, 10 pacientes más serán tratados en el nivel de dosis de Fase 2, lo que se espera que sea la MTD o un nivel de dosis por debajo de la MTD.

Ajustes de Dosis durante un curso

La continuación de Taxol y CI-994 durante un curso depende de la tolerancia del paciente y de los parámetros hematológicos. Las dosis reducidas de gemcitabina se pueden requerir en los Días 8 y 15, como lo recomienda el fabricante y se muestra en la tabla más adelante. La dosis de CI-994 no se debe aumentar o disminuir durante el curso del tratamiento, aunque se puede requerir una terminación temprana como se describe más adelante. Si ambas medicaciones de estudio se deben interrumpir antes de que se complete un curso, luego comenzar otro curso usando una dosis reducida de CI-994.

La decisión de discontinuar la dosificación de CI-994 durante un curso se basa en eventos adversos o resultados de hematología en cualquier momento. Ejemplo: Un paciente tiene un recuento de plaquetas en el Día 11 de 45.000/ μ L. Instruir al paciente para que deje de tomar las cápsulas de CI-994 (y devolver todos los envases de la medicación de estudio al lugar). Obtener otro CBC en el Día 15. Si el recuento de plaquetas en el Día 15 es 50.000 a 99.000/ μ L, administrar 75%

255718

de la dosis de Taxol calculada pero no volver a instituir la dosificación de CI-994. Si el recuento de plaquetas en el Día 15 permanece por debajo de los 50.000/ μ L, no volver a tratar con gemcitabina. Considerar este curso terminado y seguir al paciente para la recuperación. En cualquier caso, el paciente puede recibir un curso de tratamiento subsecuente usando la misma dosis inicial de Taxol y una dosis de CI-994 que ha sido reducida en 2 mg/m².

Formulación y Estabilidad de la Droga

El Taxol se debe obtener en las fuentes comerciales. Seguir las recomendaciones del fabricante para la preparación, administración, estabilidad y condiciones de almacenamiento.

La CI-994 se formula en cápsulas de gelatina de idéntica apariencia que contienen 2,5, 5, o 25 mg de medicación de estudio, más ingredientes inactivos de lactosa, almidón de maíz, y talco o polietilenglicol 6000. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

EJEMPLO 5

Evaluación Clínica de la Terapia de Combinación de 3 componentes

Este es un estudio clínico de CI-994 oral en combinación con paclitaxel y carboplatina en el tratamiento de pacientes

con tumores sólidos avanzados. Los pacientes a ser tratados presentarán tumores sólidos avanzados y no habrán recibido más de dos regímenes de quimioterapia previos, y para los cuales el paclitaxel y la carboplatina son opciones de tratamiento razonables. Los parámetros de eficacia primaria incluirán respuesta al tratamiento clasificada como remisión completa (CR), remisión parcial (PR), enfermedad estable (SD), o enfermedad progresiva (PD).

Un curso de tratamiento consiste en paclitaxel y carboplatina administrados intravenosamente en el Día 1 de un curso de 21 días más CI-994 administrado oralmente todos los días, comenzando en el Día 1, durante 7 o 14 días, dependiendo del nivel de dosis, de un curso de 21 días. Los cursos se deben repetir en el Día 22 si ha habido una recuperación adecuada de eventos adversos y mielosupresión. Los cursos subsecuentes se pueden retrasar por intervalos semanales de hasta 3 semanas. Si no se ha presentado una recuperación en el Día 43, el paciente debe discontinuar la medicación de estudio.

El paclitaxel se debe obtener del lugar de fuentes comerciales. Seguir las recomendaciones del fabricante para información concerniente a la preparación, administración, almacenamiento y estabilidad. En particular, observar el requisito de evitar los juegos y bolsas que contienen PVC y la recomendación de usar un filtro en línea.

Los pacientes deben estar premedicados antes de recibir cada dosis de paclitaxel. El régimen de pretratamiento actualmente recomendado por el fabricante consiste en dexametasona 20 mg PO administrada 12 y 16 horas antes de paclitaxel, difenhidramina 50 mg IV 30 a 60 minutos antes de paclitaxel, y cimetidina (300 mg) o ranitidina (50 mg) IV 30 a 60 minutos. Los signos vitales se deben monitorear durante las infusiones de paclitaxel de acuerdo con la política institucional.

A pesar de la premedicación, las reacciones anafilácticas han ocurrido con infusiones de paclitaxel. La adecuada supervisión médica debe estar presente y la intervención apropiada debe estar fácilmente disponible para diagnosticar y tratar las reacciones de hipersensibilidad.

La carboplatina se debe obtener en el lugar de las fuentes comerciales. Seguir las recomendaciones del fabricante para información concerniente a la preparación, administración, almacenamiento y estabilidad. En particular, observar el requisito para evitar las agujas o juegos IV que tienen componentes de aluminio.

Las reacciones anafilácticas han ocurrido con inyecciones de carboplatina. Las adecuadas supervisiones médicas deben estar presentes y la intervención apropiada debe estar fácilmente disponible para diagnosticar y tratar las reacciones de hipersensibilidad.

La carboplatina se administra como una infusión IV de 30 minutos inmediatamente después de completar la infusión de paclitaxel. La dosis de carboplatina (en mg) a usar en cada curso se calcula para producir un área bajo la curva de tiempo de concentración (AUC) de 6 usando la fórmula de Calvert, sustituyendo la depuración de creatinina como se determina por la fórmula de Cockcroft-Gault para el índice de filtración glomerular (GFR).

$$\text{Dosis (en mg)} = \text{AUC de 6 (GFR + 25)}$$

$$\text{GFR} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso en kg}}{(72 \times \text{creatinina sérica})} \times 0,85 \text{ para mujeres}$$

EJEMPLO: Las características del paciente son: mujer, 63 años, creatinina sérica = 1,1 mg/dL, peso = 66 kg.

$$\text{GFR} = \frac{(140 - 63) \times 66}{72 \times 1,1} \times 0,85 = 54,5$$

$$\text{Dosis de Carboplatina en mg} = 6 (54,5 + 25) = 477 \text{ mg (NO mg/m}^2\text{)}$$

Las dosis de CI-994 se calculan en base al área superficial del cuerpo (BSA) y luego se debe redondear a la concentración más cercana de cápsula disponible. La CI-994 está disponible en concentraciones de cápsula de 2,5, 5, 10 y

259/108

25 mg. Las dosis se pueden tomar sin tener en cuenta las comidas.

Los pacientes deben ser alentados para tomar su dosis de CI-994 a aproximadamente la misma hora todos los días. Sin embargo, una variación de hasta 12 horas de cualquier manera es permitida para cualquier dosis dada, más que perder una dosis del día. Si un paciente se olvida de tomar la dosis del día por completo, se le debe instruir de no "compensarla" al día siguiente. Si un paciente vomita en cualquier momento después de tomar una dosis de CI-994, se le debe instruir de no "compensarla", sino de recuperar las dosis subsecuentes el día siguiente como se prescribió.

Se debe completar un Diario de Medicación de Estudio durante cada curso de tratamiento [fecha, dosis tomada o no, con o sin vómitos dentro de las 2 horas después de tomar la dosis]. En el Día 1 de cada curso la dosis de CI-994 se debe administrar 2 horas antes de la dosis de paclitaxel, para asegurar la absorción máxima en el caso de que el paciente desarrolle vómitos después de la dosis de paclitaxel.

Niveles de Dosis y Número de Pacientes

La siguiente tabla describe los niveles de dosis anticipadas. Esta diseñada para alcanzar la dosificación "estándar" de paclitaxel (225 mg/m^2) y carboplatina ($\text{AUC} = 6$).

Nivel de Dosis	Dosis de Paclitaxel (mg/m ²) administrada durante 3 horas en el Día 1	AUC de Carboplatina administrada durante 30 minutos en el Día 1	Dosis de CI-994 por vía oral
PROGRAMA DE 14 DÍAS DE CI-994			
-2	175	6	2,5 mg de dosis fija Días 1-14
-1	175	6	5 mg de dosis fija Días 1-14
1	175	6	4 mg/m ² /día en Días 1-14
2	175	6	6 mg/m ² /día en Días 1-14
3*	200	6	4 mg/m ² /día en Días 1-14
4*	225	6	4 mg/m ² /día en Días 1-14
5*	225	6	6 mg/m ² /día en Días 1-14
PROGRAMA DE 7 DÍAS DE CI-994			
6*	200	6	4 mg/m ² /día en Días 1-7
7*	225	6	4 mg/m ² /día en Días 1-7
8*	225	6	6 mg/m ² /día en Días 1-7

- * Después de que el Nivel de Dosis 3, Nivel de Dosis 7 o superior se abran secuencialmente en el caso de que los resultados de la experiencia del paciente en curso indiquen tolerancia adecuada del nivel de dosis precedente. El Nivel de Dosis 3 ha cumplido con los

criterios de la MTD, y así los Niveles de Dosis 4 y 5 NO serán evaluados inmediatamente después del Nivel de Dosis 3. El Nivel de Dosis 6 NO será evaluado inmediatamente después del Nivel de Dosis 3, ya que se ha obtenido experiencia en este nivel de dosis a través de la discontinuación del paciente de CI-994 en el Nivel de Dosis 3 (aproximándose al programa de dosificación de CI-994 del Nivel de Dosis 6). El Nivel de Dosis 6 se abrirá si el Nivel de Dosis 7 cumple los criterios de la MTD.

- + Si el Nivel de Dosis 8 no cumple con la MTD, se abrirán niveles de dosis adicionales en aumentos de $2 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de CI-994. Cada uno de estos Niveles de Dosis incluirían paclitaxel y carboplatina como se describió para el Nivel de Dosis 8.

El nivel de dosis inicial de CI-994 es 4 mg/m^2 que representa aproximadamente 25% de la MTD cuando la CI-994 se administró como un agente simple durante 14 días en un estudio de Fase 1, y 50% de la dosis diaria cuando se administró como un agente simple sobre una base diaria crónica en el programa de Fase 2 en curso. Véase la sección de resumen de la experiencia clínica de CI-994.

Tres nuevos pacientes serán evaluados en cada nuevo nivel de dosis. El tiempo mínimo que estos pacientes deben seguir es de 3 semanas antes de que se pueda abrir un nuevo nivel de

262 *[Handwritten signature]*

dosis (a menos que el tratamiento fuera interrumpido anticipadamente y el paciente se esté recuperando de los eventos adversos). Si uno de estos 3 pacientes experimenta una toxicidad de límite de dosis de cualquier clase, O si 1 paciente desarrolla neutropenia que limita la dosis (véase los criterios en la sección de toxicidad de límite de dosis), se abrirá el próximo nivel de dosis superior. Si 1 paciente desarrolla una toxicidad de límite de dosis excepto neutropenia, O si 2 pacientes desarrollan neutropenia de límite de dosis, se inscribirán 3 pacientes más en ese nivel de dosis. Si ≥ 2 de 6 pacientes experimentan una toxicidad de límite de dosis excepto neutropenia en el mismo nivel, O si ≥ 3 de 6 pacientes desarrollan neutropenia de límite de dosis, ese nivel de dosis será considerado la MTD.

Número de Pacientes que cumplen los Criterios de DLT excluyendo Neutropenia	Cantidad de Pacientes que cumplen con el criterio DLT de Neutropenia		Acción
Evaluación Inicial de Nivel de Dosis (3 pacientes inscriptos en el nivel de dosis):			
0/3	0	≤1/3	Intensificar dosis
1/3	0	2/3	Inscribir 3 pacientes más en el mismo nivel de dosis
≥2/3	0	3/3	Cumple la MTD

Evaluación Final de Nivel de Dosis (6 pacientes inscriptos en el nivel de dosis):			
≤1/6	0	≤2/6	Intensificar dosis
1/6	Y	2/6	Intensificar dosis
≥2/6	0	≥3/6	Cumple la MTD

Una vez que la MTD es determinada, 6 pacientes adicionales serán tratados en el nivel de dosis de Fase 2, que se espera que sea la MTD o un nivel de dosis por debajo de la MTD.

Para ser considerado un paciente capaz de ser evaluado para la seguridad de un nivel de dosis determinado, un paciente debe haber recibido una dosis completa de paclitaxel y carboplatina más al menos 75% del régimen de CI-994, o fue discontinuado anticipadamente o no cumplió debido a eventos adversos relacionados con el tratamiento. Un nivel de 75% de cumplimiento es ≥11 dosis en el programa de 14 días y ≥6 dosis en el programa de 7 días. Un paciente que tomó menos de 75% de las dosis de CI-994 o no completó el curso del tratamiento debido a razones no relacionadas con el tratamiento (por ejemplo, visitas perdidas, colocó en lugar equivocado sus suministros de CI-994, desarrolló una condición médica coexistente que lo hizo incapaz de tragar las cápsulas, desarrolló una enfermedad rápidamente progresiva) no es

considerado un paciente que pueda evaluarse para determinar la tolerancia de ese nivel de dosis.

Ajustes de Dosis durante un Curso

El paclitaxel y la carboplatina son administrados solamente en el Día 1 de cada curso de tratamiento y como tales no están sujetos a ajustes de dosis durante un curso. La continuación de CI-994 durante un curso depende de la tolerancia de un paciente y de los parámetros hematológicos. La dosis de CI-994 no se debe aumentar o disminuir durante un curso del tratamiento, aunque se pueda requerir la finalización anticipada. Discontinuar la dosificación de CI-994 durante un curso de tratamiento si se cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- el recuento de plaquetas es $<40.000/\mu\text{L}$;
- el recuento absoluto de neutrófilos es $<500/\mu\text{L}$; y
- el evento adverso no hematológico relacionado con el tratamiento es $\geq$ Grado 3 (excepto alopecia o náuseas o vómitos controlables).

Instruir al paciente para dejar de tomar las cápsulas de CI-994 y devolver todos los envases de la medicación de estudio al lugar. Seguir al paciente para la recuperación,

luego comenzar otro curso usando dosis reducidas de medicaciones de estudio como se describe a continuación en la sección de Ajustes de Dosis y Duración del Próximo Curso de Tratamiento.

Ajustes de Dosis y Duración del Próximo Curso de Tratamiento

Los ajustes de dosis para paclitaxel, carboplatina y CI-994 para el próximo curso de tratamiento se basan en el nadir del recuento absoluto de neutrófilo, el nadir del recuento de plaquetas, las toxicidades no hematológicas experimentadas durante el curso previo. Los aumentos de las dosis de paclitaxel, carboplatina, o CI-994 no están permitidos en los cursos subsecuentes, que no sean los aumentos de dosis de carboplatina que resultan del recálculo basado en el valor actual de la creatinina sérica y el peso.

Condición Máxima del Curso Previo	Ajustes de dosis para el próximo curso de tratamiento dentro de un paciente		
	% de Dosis Previa de Paclitaxel	% de Dosis ^a Previa de Carboplatina	Ajuste de Nivel de dosis de CI-994
Nadir de recuento de neutrófilo absoluto ≥ 500/ μ L <500/ μ L	100 75	100 75	Sin cambios Disminución en 2 mg/ m^2 /día ^b
- 0 -			
Nadir de recuento de plaquetas ≥ 40.000/ μ L <40.000/ μ L	100 75	100 75	Sin cambios Disminución en 2 mg/ m^2 /día ^b

- 0 -			
Toxicidad No hematológica relacionada con el tratamiento Grado 0 a 2 (que no sea SNC) SNC Grado 2; Grado 3 ó 4 (excluir alopecia o náuseas o vómitos controlables)	100 75	100 75	Sin cambios Disminución en 2 mg/m ² /día ^a

- a Si se requiere una reducción de dosis, recalcular la dosis de carboplatina a una AUC = 6, usando los parámetros más recientes del paciente, y luego administrar 75% de esta dosis.
- b Si el paciente está recibiendo una dosis total de 5 mg/día, la dosis del paciente debe disminuir a 2,5 mg/día, si en el juicio clínico del investigador, el paciente se beneficiaría de otro tratamiento de protocolo. Esta decisión se debe tomar junto con el auspiciante en base a la tolerancia y respuesta a la terapia del paciente.

Retrasar el inicio del siguiente curso de tratamiento hasta que se cumplan las siguientes condiciones:

- el recuento absoluto de neutrófilos es $\geq 2000/\mu\text{L}$;
- el recuento de plaquetas es $\geq 100.000/\mu\text{L}$; y

- las toxicidades no hematológicas relacionadas con el tratamiento se han recuperado al Grado 0 o Grado 1, excepto la alopecia.

Si un paciente experimenta múltiples disminuciones de dosis en cursos subsecuentes de modo que el/ella ya no reciba ninguna cantidad de CI-994, o experimenta una reacción significativa de hipersensibilidad al paclitaxel o carboplatina que evite el redesafío, ese paciente debe discontinuar el estudio.

Toxicidad de Límite de Dosis

Cualquiera de las siguientes condiciones se considera una toxicidad de límite de dosis (DLT):

- nadir de recuento de plaquetas $<25.000/\mu\text{L}$;
- recuento absoluto de neutrófilos $<500/\mu\text{L}$ durante 5 días o más, o se asoció con una infección o fiebre;
- Las toxicidades del SNC Grado 2 relacionadas con el tratamiento tales como sedación, somnolencia, desorientación, confusión o alucinaciones que duraron durante ≥ 24 horas;

268

- Toxicidades no hematológicas relacionadas con el tratamiento Grado 3 ó 4 (excepto alopecia de cualquier grado o náuseas o vómitos controlables);
- Falta de recuperación de los eventos adversos (excepto alopecia) o toxicidades hematológicas en el Día 43; y
- Un curso de tratamiento terminado o que no cumple (menos de 11 dosis de CI-994 tomadas en el programa de 14 días; menos de 6 dosis de CI-994 tomadas en el programa de 7 días) debido a una toxicidad relacionada al tratamiento de cualquier grado.

Dosis Máxima Tolerada

La MTD es aquel nivel de dosis que produce cualquier DLT excepto la neutropenia de límite de dosis en ≥ 2 de 6 pacientes que se pueden evaluar, O neutropenia de límite de dosis en ≥ 3 de 6 pacientes que se pueden evaluar en su primer curso de tratamiento.

Manejo de la Seguridad

El paclitaxel, la carboplatina y la CI-994 son agentes citotóxicos que se deben manejar y administrar con cuidado. Se debe evitar la inhalación del polvo o el contacto con la piel y las membranas mucosas, especialmente aquellas de los ojos. Si ocurre un contacto ocular accidental, se debe instituir

152

inmediatamente una copiosa irrigación con agua, seguida de una inmediata consulta oftalmológica. Si ocurre un contacto con la piel, el área expuesta se debe irrigar inmediatamente con cantidades copiosas de agua durante al menos 15 minutos. Como sucede con otros agentes citotóxicos antineoplásicos, se deben seguir apropiadas precauciones de acuerdo con las pautas de OSHA.

Formulación y Estabilidad de la Droga

La CI-994 es formulado en cápsulas de gelatina de idéntica apariencia que contienen 2,5, 5, 10 ó 25 mg de medicación de estudio, más ingredientes inactivos de lactosa, almidón de maíz, y talco o polietilenglicol 6000. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

Los datos que anteceden establecen una interacción inesperadamente favorable entre la acetildinalina en combinación con paclitaxel o carboplatina, y en combinación con ambas paclitaxel y carboplatina. Por consiguiente, esta invención proporciona un método para tratar neoplasmas susceptibles que comprenden la administración de acetildinalina en un régimen junto con paclitaxel o carboplatina, o junto con ambos paclitaxel y carboplatina. La combinación generalmente incluirá cada principio activo envasado por separado, evitando así cualquier interacción entre los agentes antes de la administración. Si se desea, las

270
753

drogas envasadas individualmente se pueden colocar en un estuche simple como un juego, proporcionando de este modo conveniencia al médico tratante o al asistente médico. Los neoplasmas susceptibles a ser tratados de acuerdo con esta invención incluyen tumores sólidos, especialmente tumores sólidos avanzados y cáncer de pulmón de célula no pequeña, así como también cáncer de célula renal, cáncer pancreático, cáncer de cabeza y cuello de útero, cáncer de ovarios, mieloma, cáncer de próstata y cáncer de mamas.

271 23
154

REIVINDICACIONES:

1. Una combinación de agentes antineoplásicos que comprenden una cantidad antitumor de acetildinalina y una cantidad antitumor de paclitaxel y/o carboplatina.
2. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 1 que comprende acetildinalina formulada como una cápsula.
3. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 2 que comprende paclitaxel o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo formulada como una solución estéril para infusión intravenosa.
4. Una combinación de acuerdo con la Reivindicación 3 que comprende monoclorhidrato de paclitaxel.
5. Una combinación que comprende acetildinalina y paclitaxel.
6. Una combinación que comprende acetildinalina y carboplatina.
7. Una combinación que comprende acetildinalina, paclitaxel y carboplatina.


SÉRGIO ELEUTERIO LATORRE-MENSOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

272
2/2/88
S

8. Un método para tratar el cáncer que comprende la administración a un animal que necesita del tratamiento de una cantidad antitumor de una combinación de las Reivindicaciones 1, 5, 6 y 7.
9. Un método de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizado porque el cáncer tratado es cáncer de pulmón de célula no pequeña.
10. Un método de acuerdo con la Reivindicación 9, que comprende la administración de acetildinalina en combinación con paclitaxel y/o carboplatina.
11. Un método de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizado porque el cáncer tratado es cáncer de próstata.
12. Un método de acuerdo con la Reivindicación 8, caracterizado porque el cáncer tratado es un adenocarcinoma localmente avanzado (Etapa II o Etapa III que no puede ser resecionado) o metastásico (Etapa IV) del páncreas.



SERGIO EUTERIO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991

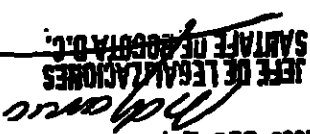
273
156

13. Un juego que comprende acetildinalina en un compartimento y paclitaxel en un segundo compartimento.
14. Un juego que comprende acetildinalina en un compartimento y carboplatina en un segundo compartimento.
15. Un juego que comprende acetildinalina en un compartimento, paclitaxel en un segundo compartimento, y carboplatina en un tercer compartimento.

EL SUSCRITO TRADUCTOR OFICIAL HA REVISADO LA TRADUCCION DE LAS REIVINDICACIONES DE ESTE DOCUMENTO Y ESTA CORRECTA

ESTE DOCUMENTO FUE LEGALIZADO BAJO EL No. 806901 DE DICIEMBRE 27 DEL 2000 ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES


SERGIO EZEUTERO LATORRE MENDOZA
Traductor e Intérprete Oficial
Resol. No. 2839 Minjusticia 1.991


JEFE DE LEGACIONES
SANTIA DE AGOSTA D.C.
2000 DEC 27 A 11:14
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
807080
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

274 ~~8/10~~
7/10
75/

RESUMEN

La acetildinalina en combinación con paclitaxel y/o carboplatina es sinérgica para tratar el cáncer.

235
158

OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Examen Inicial de Patentes - Sección de Barrido

[Aparece un sello con una leyenda que reza:] DEPARTAMENTO DE
COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS, OFICINA DE PATENTES Y MARCAS

Durante el barrido se hallaron deficiencias en la solicitud:

[] La página(s) [en blanco] de [en blanco] (título del
documento) no estaban disponibles para su barrido.

[] La página(s) [en blanco] de [en blanco] (título del
documento) no estaban disponibles para su barrido.

[] La copia barrida es la mejor copia disponible.

[Aparece un texto manuscrito que reza:] Se adjuntan 32 páginas
de la memoria descriptiva.

INFORME DE PROTOCOLO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Expediente 00-85238

Fecha: 13 de febrero del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 22 de octubre de 1997,
del folio 94.235 al folio 94.238 del
libro de Protocolo N° 323, obra el
documento N° 17.877 conferido por
WARNER-LAMBERT COMPANY

domiciliado(a) en Morris Plains, New
Jersey, E.U.A.

al doctor "RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" Y/O
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID Y/O CARLOS JULIO
BULTRAGO GARZON Y/O MARINA RODRIUEZ MADRID

OBSERVACIONES: En el libro se encuentra protocolizada la
la sustitución, pero no el poder concedido al abogado
DANIEL GOYTIA por la sociedad arriba mencionada. Tampoco
consta dentro del mismo la existencia y representación
legal de la sociedad. (8 de Agosto del 2000).

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

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

REFERENCIA:	Radicación No.	00-85238
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0407
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Con el fin de reconocer personería al abogado que presenta la solicitud, debe allegarse el poder concedido al abogado que realiza la sustitución, debido a que dentro del protocolo 17877 únicamente reposa la sustitución que del poder hace el doctor Daniel Goytia. Adicionalmente, debe presentarse el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- Debe indicarse el lugar de constitución de la sociedad solicitante (Art. 27-c, D 486/00).

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 FEB. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los diecisiete meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

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