

000 85238



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No **00085238**

54 TÍTULO Quimio-terapia. de Combinación.

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K ^{31/}555 A61K ^{31/}66, ^{31/}28, ^{31/}00

71 SOLICITANTE Warner Lambert Co

DOMICILIO Morris' Plains, New Jersey, USA

74 APODERADO Rodolfo Rodriguez, Madrid.

22 BOGOTÁ, D C, 9. de Noviembre, del 2000.
P/76 III / 107, 108



00 85238

SOLICITUD
ATENTE
INVENCION

REGISTRO Y CLASIFICACION

Radicacion : 0085238 0000000

Folios: 113

Fecha (A.D.): 2000-11-03 16:14:23

Trasite : 002 PATENTES 3 1 REGISTRO/ 011 PRESENTACION

Dependencia: 0002 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

EE.UU.

Departamento o Estado

New Jersey

Dirección

201 Tabor Road

Ciudad

Morris Plains

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio

Transv.6 No. 27-10 Edf. Antares Pent-House

Ciudad

BOGOTA

Teléfono

3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

MERRIMAN, RONALD LYNN;

KLOHS, WAYNE DANIEL.

Identificación

Ciudadanos de EE.UU.; EE.UU. respectivamente

Dirección

5929 Lohr Lake Court, Michigan 48108, EE.UU.

4559 Sycamore Drive, Michigan 48197, EE.UU.

Ciudad

Ann Arbor y Ypsilanti.

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☒

UNIONISTA ☐

(33) País EE.UU.

(32) Fecha NOVIEMBRE 10/1999

(31) No. Solicitud 60/164.889

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☒ 12 meses

☐ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA PATENTE DE MODELO DE UTILIDAD

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

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protocolo No.17877 de Octubre 22 de 1997)	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina: SI	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

CC. 3'792.584-Cartagena

T.P.No 59.363

FUENTE NORMATIVA DE RECIPROCIDAD

Con fundamento jurídico en el artículo 12 de la Decisión 344 de la C.A.C y el artículo 4, literal f, del Decreto 117/94, en lo que hace referencia a la Fuente Normativa de reciprocidad se basa en:

- a) – Artículo 4 del Convenio de París aprobado mediante Ley 178 de 1994 y declarado exequible por la Corte Constitucional en sentencia del 18 de Enero de 1996.

De conformidad con el artículo 12 de la Decisión 344 de C.A.C.; la prioridad debe reconocerse a las solicitudes de patente provenientes de un país que conceda un trato recíproco a solicitudes provenientes de los países miembros del Acuerdo de Cartagena.

Si por el artículo 4.A.1 del Convenio de París, los Estados Unidos debe reconocer el derecho de prioridad a solicitudes de patente provenientes de países del Acuerdo de Cartagena y miembros del Convenio de París; Colombia debe reconocer reciprocidad a una solicitud de Patente estadounidense presentada en Colombia según lo establecido en el artículo 12 de la Decisión 344 de la C.A.C.

De acuerdo a lo anterior las solicitudes de Patente de Invención procedentes de un país que conceda un trato recíproco, en este caso los Estados Unidos de América, pueden ser objeto del denominado derecho de Prioridad.

b).- Cito además, como fuente normativa de reciprocidad, en lo referente a prioridad de patentes de Invención, el Acuerdo por el cual se establece la ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE COMERCIO (OMC) suscrito en Marrakech (Marruecos) el 15 de abril de 1994, y sus acuerdos multilaterales anexos ADPIC (TRIP'S por sus siglas en Inglés). "Acuerdo Sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio". Aprobado mediante la Ley 170 de 1994, declarado exequible mediante sentencia de la Corte Constitucional del 28 de Marzo de 1995, y cuyo canje de ratificación fue depositado el 31 de Marzo de 1995 para su entrada en vigencia el 30 de abril de 1995, en concordancia (La ley 170 de 1994) con el artículo 4 del Convenio de París.

El Artículo 2 ordinal 1 del Anexo 1c de ADPIC (TRIP'S), del Acuerdo, establece "Los miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el 19 del Convenio de París (1967)" por lo tanto deberá aplicarse entre Colombia y Estados Unidos de América como miembros de ADPIC (TRIP'S). Lo mencionado en el Artículo 4.A.1 del Convenio de París (uno de los artículos de obligatorio cumplimiento bajo ADPIC), donde se establece que la prioridad sobre la primera solicitud en el mundo será reconocida por los países miembros.

Quedando establecidas dos de las fuentes normativas de reciprocidad, respetuosamente le solicito a ese Despacho conceder para la solicitud de patente adjunta la fecha de prioridad reivindicada.

2010/

Santafé de Bogotá D C .

Doctor (a)
RODRIGUEZ MADRID RODOLFO
CRA 7 # 17-64 OF 903
BOGOTA

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 97061995 000100
Fecha (GUB): 1997-11-19 09:44:23
Trámite : 015 PROTOCOLOS
Dependencia: PARA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
Folios: 1
034 RESPUESTA

REF No. RADICACION 97 61995 0000 00
Trámite 015 PROTOCOLOS
Actuación 034 RESPUESTA

PODERDANTE WARNER-LAMBERT COMPANY

FECHA OTORGAMIENTO 22/10/1997

NUMERO PROTOCOLO 17877

Apreciado(a) doctor(a)

En atención a su solicitud de protocolización del documento de poder identificado en la referencia, me permito informarle que éste ha sido incorporado al protocolo de la entidad bajo el número arriba indicado

Hasta una próxima oportunidad.


Jefe - División Signos Distintivos

Carrera 13 N° 27-00 Plaza 5ª y 10ª
Computador 334 1221-9-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. Colombia



COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CAPITAL FEDERAL



LEANDRO ALONSO PORACE
MATRICULA: 1337
ESCRIBANO

TESTIMONIO

B 008877044

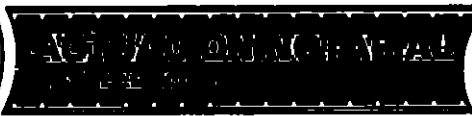
FOLIO 1618.- PRIMER TESTIMONIO.

1 **ESCRITURA NUMERO SEISCIENTOS VEINTITRES.** - En la Ciudad de
2 Buenos Aires, Capital de la República Argentina, a diez de
3 octubre de mil novecientos noventa y siete, ante mi, Escribano
4 Autorizante, titular del Registro Notarial número
5 1331, COMPARECE el Doctor **Daniel GUYTIA**, argentino, casa-
6 do, mayor de edad, L.E. número 4.526.965, domiciliado en
7 Avenida Leandro N. Alem 651, 5º piso, de esta Ciudad; per-
8 sona hábil y de mi conocimiento, doy fe, así como que DI-
9 CE: I.- Que por escritura del 14 de octubre de 1996, pasa-
10 da al folio 1742 del Protocolo del Registro 1586 de esta
11 Ciudad, a cargo del Escribano A. Chacra Larrory, la que en
12 su original tengo a la vista y en fotocopia debidamente
13 autenticada, obra agregada al folio 1510 del Protocolo co-
14 rriente de este Registro, se protocolizó un Poder otorgado
15 por "WARNER-LAMBERT COMPANY", con domicilio en 201 Tabor
16 Road, Morris Plains, New Jersey 07950, U.S.A.; a su fa-
17 vor.- II.- Que viene por la presente a **SUSTITUIR** el citado
18 mandato, reservándose para sí las facultades, a favor de
19 **RODRIGUEZ Y ASOCIADOS" y/o Rodolfo RODRIGUEZ MADRID y/o**
20 **Carlos Julio BUITRAGO GARZON y/o Marina RODRIGUEZ MADRID,**
21 con domicilio en Carrera 7a., N° 17-64, Of. 903, Santa Fe
22 de Bogota, D.C., Colombia; para actuar en dicho país, con
23 las siguientes facultades: "..... poder amplio y suficien-
24 te para recabar de las autoridades nacionales que corres-



B 008877044

ponda, sean éstas administrativas y/o judiciales, la ob-
tención de Patentes, Marcas, Modelos, Diseños y sus reno-
vaciones y realizar todos los trámites conducentes para
proteger los derechos de la mandante, a cuyo efecto los
faculta para efectuar ante dichas autoridades nacionales,
administrativas y/o judiciales, todos los trámites neces-
arios a los objetos indicados; presentar solicitudes, ale-
gatos, oposiciones, protestas, apelaciones y demandas; de-
sistir, arreglar y transigir; aceptar cesiones y transfe-
rencias; solicitar testimonios; recibir documentos y otros
valores; justificar explotaciones; cobrar y percibir; fir-
mar instrumentos públicos, privados y escrituras públicas;
para renunciar o no a las gestiones judiciales; y hacer
cuanto fuere necesario ante las autoridades nacionales,
judiciales y/o administrativas, sea como demandante o como
demandado, para proteger los intereses del mandante, con
facultad de substituir este instrumento y revocar tal
substitución.- Se deja constancia que las facultades enu-
meradas en este mandato, son meramente ejemplificativas y
no limitativas de otras facultades implícitas, por cuyo
motivo, los mandatarios quedan autorizados para ejercer
sin restricción alguna todos los derechos que acuerde la
ley que se relacionen y/o emerjan y/o que sean consecuen-
cia del objeto del presente poder y ya sea ello en razón
de la legislación que en el futuro se promulgue...." LO



TESTIMONIO

B 008877045

TRANSCRIPTO ES COPIA FIEL, doy fe, de las partes pertinentes del mandato relacionado.- LEIDA y ratificada, así lo expresé, otorgó, aceptó y firmó el compareciente por ante mí, en prueba de conformidad, de lo que doy fe.- SIGUE UNA FIRMA.- Está mi sello.- Ante mí: ALEJANDRO M. LIPORACE.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mí, ALEJANDRO MARIA LIPORACE, titular del Registro 1331 de esta Ciudad, al folio 1618 del Protocolo del año en curso de este Registro a mi cargo y al que me remito, doy fe.- PARA LOS APODERADOS expido este PRIMER TESTIMONIO en dos fojas de Actuación Notarial números B 008877044 y B 008877045, las que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento, CONSTE.-

ALEJANDRO M LIPORACE
MATRICULA 2637
ESCRIBANO PUBLICO



002799628

002799628

002799628

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Capital Federal, República Argentina,
en virtud de las facultades que le confieren las Leyes vigentes, LEGALIZA la firma
y el sello del escribano don ALEJANDRO MARIA LIPORACE
obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo
el N°002799628..... Serie L. La presente legalización no juzga sobre
el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Martes 14 de octubre de 1937



gilly
ELENA VALENTINIS DE FAJLA
COLEGIO DE ESCRIBANOS
EX CONSEJERA LEGALIZADORA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

275750

COPIA FIRMADA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

97 OCT 21 PM 12:33

JEFE DE LEGALIZACIONES

SANTAFE DE BOGOTA D.C.

ESTE DOCUMENTO CARECE
DE VALOR SIN EL TICKET
DE MAQUINA ADHERIDO

HABILITADO

El Departamento Legalizaciones de la Cancillería
Argentina, certifica que la firma que aparece
en este documento y la que obra en nuestro registro,

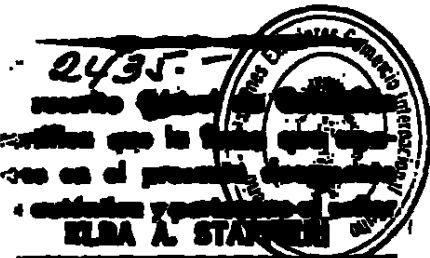
son idénticas.

PROL ELBA A. STAFFIERI
DEPARTAMENTO LEGALIZACIONES

MINIST. DE RR. EE.
COM. INT. Y CULTO
LEGALIZACIONES

14/10/97 0000000

CER. VARIOS 34.00
CAJA



2435-
señala que la firma que aparece
en el presente documento
es idéntica y pertenece al señor
ELBA A. STAFFIERI

Acta otorgada en la fecha allí
aparecida las funciones de
Departamento de Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores
Cónsul no asume responsabi-
lidad alguna por el contenido



5 OCT 1997

Miguel Muñoz Paladines
Primer Secretario
Encargado Funciones Consulares

IMPORTE: US\$ 2/-

QUIMIOTERAPIA DE COMBINACIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

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 INVENCIÓN

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, 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 o 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 carboplatina.

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.

La Figura 2 muestra las actividades antitumor de CI-994, paclitaxel y carboplatina, cada uno por separado, y el tratamiento de combinación con los tres.

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 periodo de tratamiento, típicamente durante 15 a 30 días. Los periodos 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 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/m^2 durante 3 horas cada 3 semanas, o a 100 mg/m^2 durante 3 horas cada 2 semanas. En general, la intensidad de la dosis de paclitaxel será aproximadamente 45 a $50 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$.

La carboplatina se administra como una infusión IV durante un período 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	$6 \text{ mg/m}^2/\text{día}$
225	$4 \text{ mg/m}^2/\text{día}$

Otra realización de dosificación típica se muestra en la Tabla 2

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

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:

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

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

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:

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

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

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. Alfa = 0 se usa para drogas mutuamente exclusivas y alfa = 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 periodo 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 $135 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. 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/m^2 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/m^2 , 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 período 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 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 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 a 60 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:

$$\text{Peso del Tumor (mg)} = \frac{(a \times b^2)}{2},$$

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"). Los tumores generalmente alcanzaron un tamaño de 150 a 200 mg antes de iniciar la dosificación de la droga. 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 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	+3,4	0/8	0/8	0/8	0,5	-0,62
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	0/8	--	0/8	>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.

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 log₁₀. 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 una 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	5,9	+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 (9,3)	-0,8	0/10
15,0		15		0/10	-5,6	4/10	4/10	15,0 (9,2)	-0,2	2/10
30,0		15		0/10	-9,6	8/10	8/10	15,9 (16,5)	-0,2	8/10
60,0		15		1/10 ^h	-16,6	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	-6,4	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		8/10	-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.

EJEMPLO 4

El procedimiento general descrito en el Ejemplo 1 se siguió para evaluar la actividad antitumor de CI-994 en combinación tanto con paclitaxel y con carboplatina. Cada agente también se evaluó solo, y los grupos de tratamiento se compararon con los controles no tratados. La MTD de CI-994 fue 60 mg/kg/día. Esta dosis produjo un índice del 30 por ciento de respuesta completa y no produjo respuestas parciales del tumor. Los ratones cuyos tumores respondieron completamente siguieron libres de tumor aún 40 días después del último tratamiento con CI-994. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente al CI-994 fue de 16,2 días. El paclitaxel y la carboplatina se administraron solas en sus MTD de 15 y 30 mg/kg, respectivamente. No hubo respuestas completas ni parciales del tumor y sólo un retraso del crecimiento del tumor de 3,7 días con paclitaxel en su MTD. En su MTD, la carboplatina no produjo respuestas completas ni parciales del tumor. El retraso del crecimiento del tumor para esta dosis de carboplatina fue de 6,9 días. Los resultados de este estudio se presentan en la Tabla 6.

La CI-994 no se pudo administrar en su MTD con paclitaxel y carboplatina en su MTD debido a muertes inaceptables. Cuando la CI-994 se administró al 50% de su MTD con estas drogas en sus MTD, hubo sólo una muerte. Sin embargo, esta combinación de dosis produjo 80 por ciento de respuestas del tumor y los ratones siguieron libres de tumor 40 días después del último tratamiento con CI-994. El retraso del crecimiento del tumor para los tumores que no respondieron completamente fue mayor que 51 días. Estos resultados indican que el efecto antitumor es sinérgico cuando los ratones que tienen tumor son tratados con la combinación de CI-994, paclitaxel y carboplatina.

Tabla 6
Efecto antitumor de la Combinación de CI-994, Paclitaxel y Carboplatina

CI-994		Paclitaxel		Carboplatina		Muertes no Especi- ficas	% en peso Cambio ^b	Efecto Antitumor				
Dosis ^a	Programa	Dosis ^a	Programa	Dosis ^a	Programa			CR ^c	PR ^d	T-C	Destrucción neta Log ₁₀ ^e	Nº de Libre de Tumor ^f
0	ninguno	0	ninguno	0	ninguno							
15	11-15, 18-22, 25-29	0	ninguno	0	ninguno	0/10	+4,0	0	0	4,6	-1,3	0
30		0		0		0/10	+1,0	3	0	13,4	-0,4	2
60		0		0		0/9	-5,6	3	0	16,2	-0,2	3
0	ninguno	15	11-15	0	ninguno	0/10	-3,0	0	0	3,7	0,0	0
0	ninguno	0	ninguno	30	11-15	0/10	-3,9	0	0	6,9	0,3	0
7,5	11-15, 18-22, 25-29	10	11-15	30	18-22	0/9	-2,0	3	0	15,5	-0,2	1
15						0/10	-2,0	3	0	14,8	-0,3	3
30						1/10	-7,7	8	0	>51	>2,0	8
60						8/10				Tóxico		
7,5	11-15, 18-22, 25-29	15	11-15	30	18-22	0/10	-3,5	3	0	6,2	-1,1	3
15						0/10	-5,9	5	0	9,3	-0,8	5
30						1/10	-12,3	8	0	>51	>2,0	8
60						10/10				Tóxico		

a Las dosis están expresadas en mg/kg/día. Los tratamientos comenzaron cuando los pesos de los tumores estaban entre 120 y 265 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 La diferencia en días para los tumores tratados y de control para alcanzar 750 mg.
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 El porcentaje de tumor libre representa los ratones que han presentado un tumor no detectable 40 días después del último tratamiento.

EJEMPLO 5

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 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 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 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 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% 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 6

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).

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

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

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

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

Dosis de Carboplatina en mg = 6 (54,5 + 25) = 477 mg (NO mg/m²)

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 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/m²) y carboplatina (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 mg/m²/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/m² 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 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/μL <500/μL	100 75	100 75	Sin cambios Disminución en 2 mg/m ² /día ^b
- 0 -			
Nadir de recuento de plaquetas ≥ 40.000/μL <40.000/μL	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 ^b

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

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.
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 reseccionado) o metastásico (Etapa IV) del páncreas.

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.

RESUMEN

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

-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
5 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
10 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
15 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
20 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. Acetyldinaline 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
25 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,

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

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

5 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.

10 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.

15 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.

20 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.

25 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.

DESCRIPTION OF FIGURES

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

Figure 2 shows the anti-tumor activities of CI-994, paclitaxel and carboplatin, each alone, and the combination treatment with all three.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

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, 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 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 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 135 mg/m² to about 225 mg/m² over 3 hours every 3 weeks, generally in increments of about 25 mg/m².

-5-

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 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.

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.

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.

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:

$$\begin{aligned} f_a / f_u &= (D / D_m)^m \\ D &= D_m [f_a / (1 - f_a)]^{1/m} \end{aligned}$$

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:

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

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 mg/m²/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 mg/m²/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.

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.

5 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.

10 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.

15 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 and/or carboplatin.

20 EXAMPLE 1

25 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 to 60 mg. The tumor fragments were implanted using a 12 gauge trocar. The mice were weighed weekly, and tumor size (width and length in mm) were measured two times each week with standard calipers. Tumor mass for each animal was calculated according to the formula:

30
$$\text{Tumor weight (mg)} = \frac{(a \times b^2)}{2} ,$$

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 about 750 mg (the "evaluation size"). Tumors generally reached size of about 150 to about 200 mg before drug dosing was initiated. 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:

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

where T_d is the days for the tumor mass 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 acetyldinadine 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 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.

24
76

-12-

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 4
Antitumor Effect of the Combinations of CI-9-94 and Taxol in the LC-12 Mouse Lung Tumor Model:
Effect of Simultaneous Treatment Against Advanced Stage Tumor

Dose ^a	CI-994		Taxol		Deaths	% Weight Change ^b	Antitumor Effect				
	Schedule	Dose ^a	Schedule	Dose ^a			CR ^c	PR ^d	% 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.

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.

EXAMPLE 3

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

CI-994 was given orally for three 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.

Table 5 Antitumor Effect of Treatment With CI-994 and Carboplatin Against Advanced Stage LC-12 Mouse Lung Carcinoma										
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	Days 8-12	0/10	-5.6	4/10	1/10	15.0 (9.2)	-0.2	2/10
30.0		15	Days 8-12	0/10	-9.6	8/10	1/10	15.9 (16.5)	-0.2	8/10
60.0		15	Days 8-12	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	Days 8-12	0/10	-7.0	7/10	1/10	20.8 (6.8)	+0.2	6/10
30.0		20	Days 8-12	3/10 ^h	-11.3	8/10	1/10	53.9 (14.1)	+2.6	6/7
60.0		20	Days 8-12	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 parenthesis represent the T-C values for an additive antitumor effect.
^f Net log₁₀ tumor cell kill was calculated from the T-C value 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.

EXAMPLE 4

The general procedure described in Example 1 was followed to evaluate the antitumor activity of CI-994 in combination with both paclitaxel and with carboplatin. Each agent was also evaluated alone, and treatment groups were compared to untreated controls. The MTD of CI-994 was 60 mg/kg/day. This dose produced a 30 percent complete response rate and no partial tumor responses. The mice whose tumors completely responded were still tumor free 40 days after the last treatment with CI-994. The tumor growth delay for the tumors that did not completely respond to CI-994 was 16.2 days. Paclitaxel and carboplatin were both given alone at their MTD's of 15 and 30 mg/kg, respectively. There were no complete or partial tumor responses and only a 3.7 day tumor growth delay with paclitaxel at its MTD. At its MTD, carboplatin did not produce any complete or partial tumor responses. The tumor growth delay for this dose of carboplatin was 6.9 days. The results of this study are presented in Table 6.

CI-994 could not be given at its MTD with paclitaxel and carboplatin at its MTD because of unacceptable deaths. When CI-994 was given at 50% of its MTD with these drugs at their MTD's, there was one death. However, this dose combination produced 80 percent tumor responses and the mice were still tumor free 40 days after the last CI-994 treatment. The tumor growth delay for the tumors that did not completely respond was greater than 51 days. These results indicate the antitumor effect is synergistic when tumor bearing mice are treated with the combination of CI-994, paclitaxel and carboplatin.

Table 6. Antitumor Effect of the Combination of CI-994, Paclitaxel and Carboplatin

CI-994		Paclitaxel		Carboplatin		Nonspecific	% Weight	CR ^e	PR ^d	T-C	Net	No. Tumor
Dose ^a	Schedule	Dose ^a	Schedule	Dose ^a	Schedule	Deaths	Change ^b				log ₁₀ Kill ^f	Free ^g
0	none	0	none	0	none							
15	11-15, 18-22, 25-29	0	none	0	none	0/10	+4.0	0	0	4.6	-1.3	0
30		0		0		0/10	+1.0	3	0	13.4	-0.4	2
60		0		0		0/9	-5.6	3	0	16.2	-0.2	3
0	none	15	11-15	0	none	0/10	-3.0	0	0	3.7	0.0	0
0	none	0	none	30	11-15	0/10	-3.9	0	0	6.9	0.3	0
7.5	11-15, 18-22, 25-29	10	11-15	30	18-22	0/9	-2.0	3	0	15.5	-0.2	1
15						0/10	-2.0	3	0	14.8	-0.3	3
30						1/10	-7.7	8	0	>51	>2.0	8
60						8/10				Toxic		
7.5	11-15, 18-22, 25-29	15	11-15	30	18-22	0/10	-3.5	3	0	6.2	-1.1	3
15						0/10	-5.9	5	0	9.3	-0.8	5
30						1/10	-12.3	8	0	>51	>2.0	8
60						10/10				Toxic		

^a Doses are in mg/kg/day. Treatments were started when the tumor weights were between 120 and 269 mg.
^b A weight loss is the maximum seen during treatment; a weight gain is for the weight seen at the end of treatment.
^c Complete response represents a tumor that decreased in mass by 100% during the study.
^d Partial response represents a tumor that decreased in mass by at least 50% during the study.
^e The difference in days for the treated and control tumors to reach 750 mg.
^f Net log₁₀ tumor cell kill was calculated from the T-C value as described by in Materials and Methods.
^g The percent tumor free represents the mice that had an undetectable tumor 40 days after the last treatment.

EXAMPLE 5

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 three 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.

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.

20 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

30 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

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/m². Subsequent dose levels will be increased (or decreased if necessary) by a fixed increment of 2 mg/m² 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 three patients experience a dose-limiting toxicity, the next higher dose level will be opened. If one patient develops a dose-limiting toxicity, three 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
20 be considered the MTD.

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
25 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

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

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/ m^2 .

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 6

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

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).

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

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

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

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

Carboplatin dose in mg = 6 (54.5 + 25) = 477 mg (NOT mg/m²)

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/m²) and carboplatin (AUC = 6).

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

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

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.

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

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

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:

- 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).

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

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.

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.

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
10 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 $< 25,000/\mu L$;

- 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.

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.

32
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.

42
97

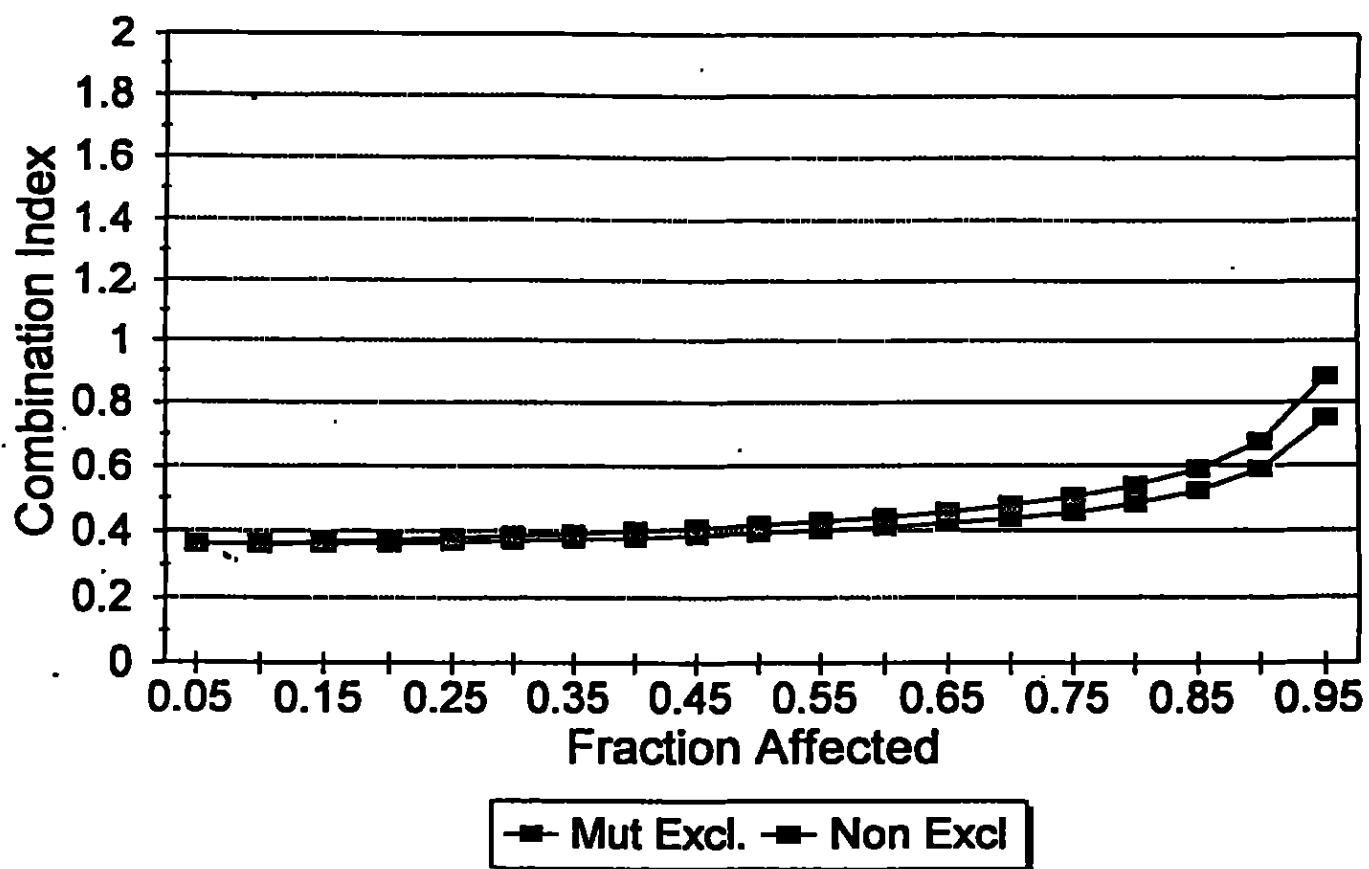
12. A method of Claim 8 wherein the cancer treated is a locally advanced (nonresectable Stage II or Stage III) or metastatic (Stage IV) adenocarcinoma of the pancreas.
- 5 13. A kit comprising acetyldinaline in one compartment and paclitaxel in a second compartment.
14. A kit comprising acetyldinaline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

ABSTRACT

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

FIGURE 1

CI-994/ Taxol Combination In Colon 26:10 Cells



Antitumor Effect of CI-994 In Combination with Paclitaxel and Carboplatin against advanced stage LC-12 Squamous Cell Lung Carcinoma

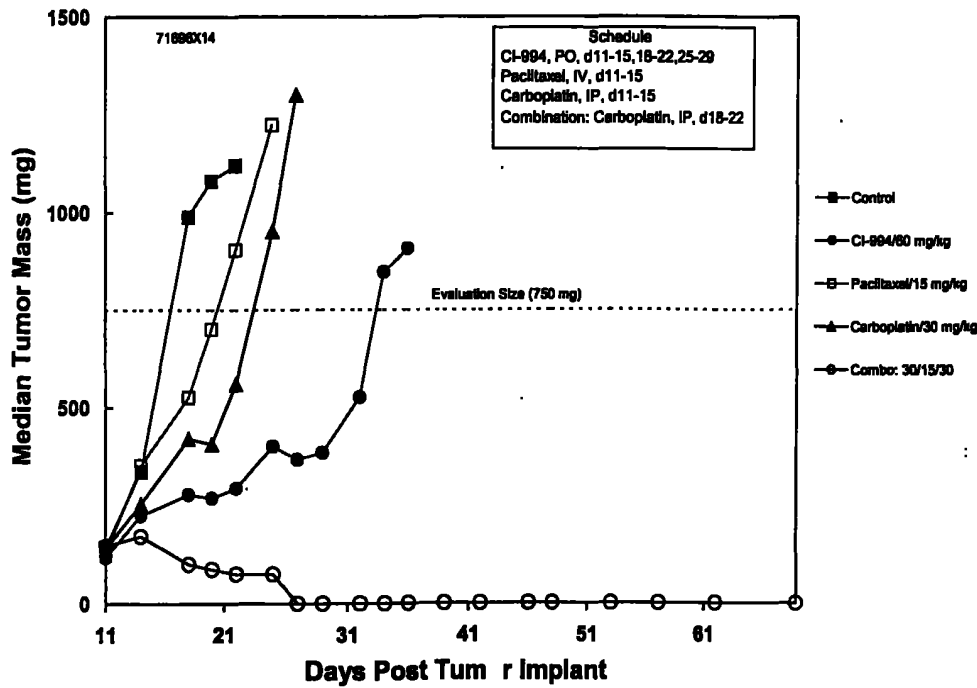
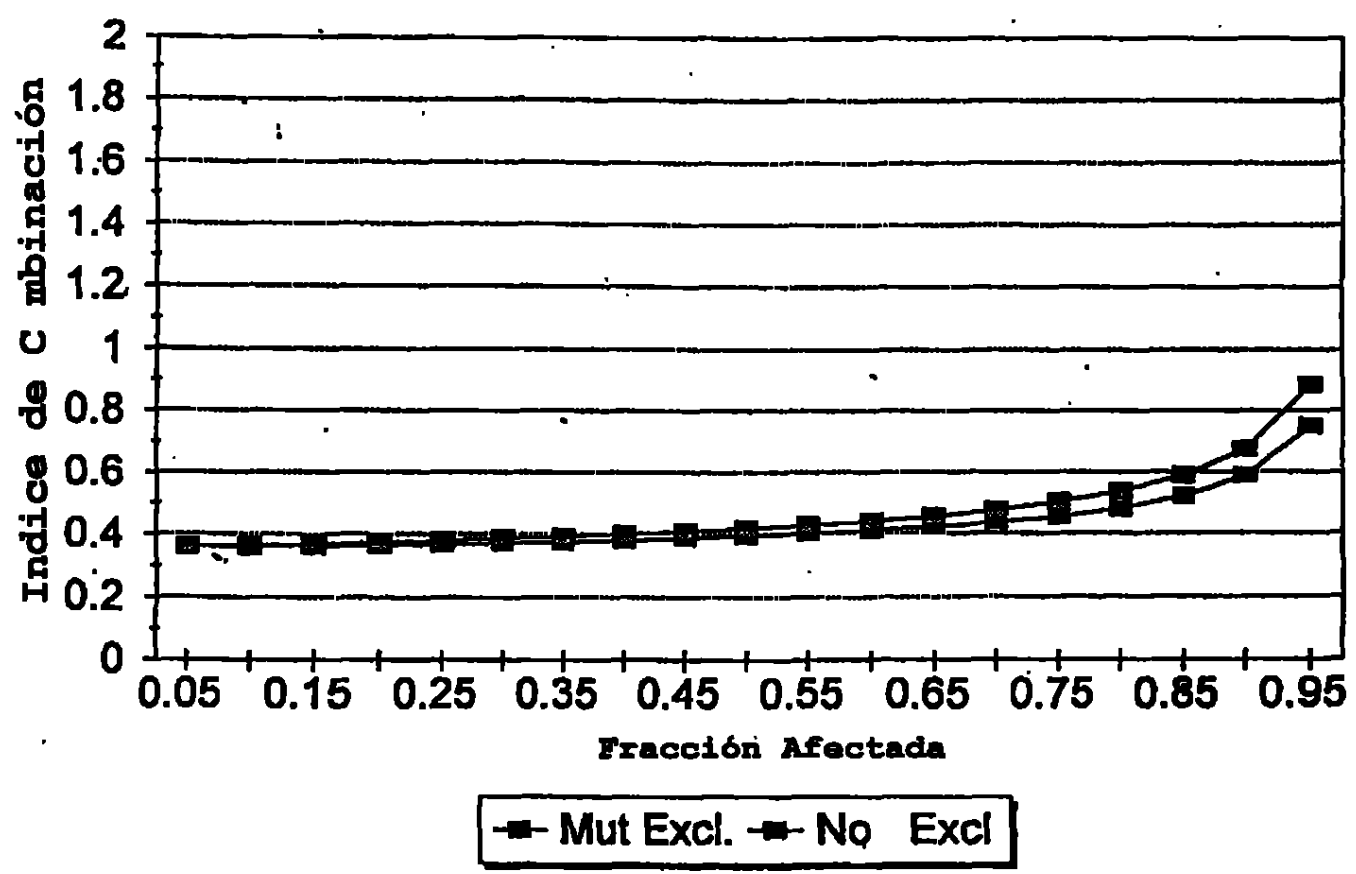
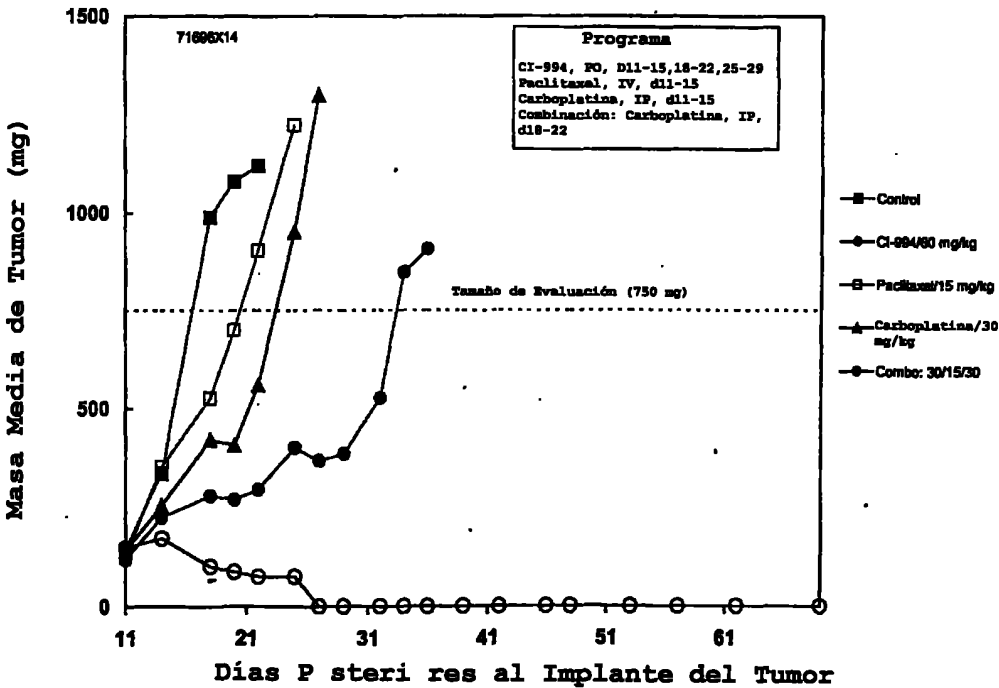


Figura 1

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



Efecto Antitumoral de CI-994 en Combinación con Paclitaxel contra la etapa avanzada de Carcinoma de Pulmón de Célula Escamosa LC-12



102

FIG. 1 CI-994 / TAXOL COMBINATION IN COLON 26:10 CELLS.

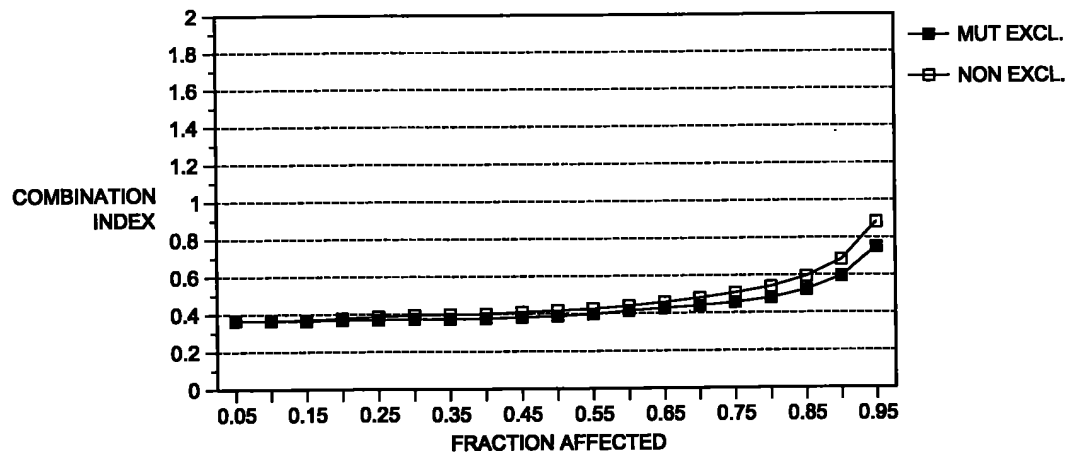
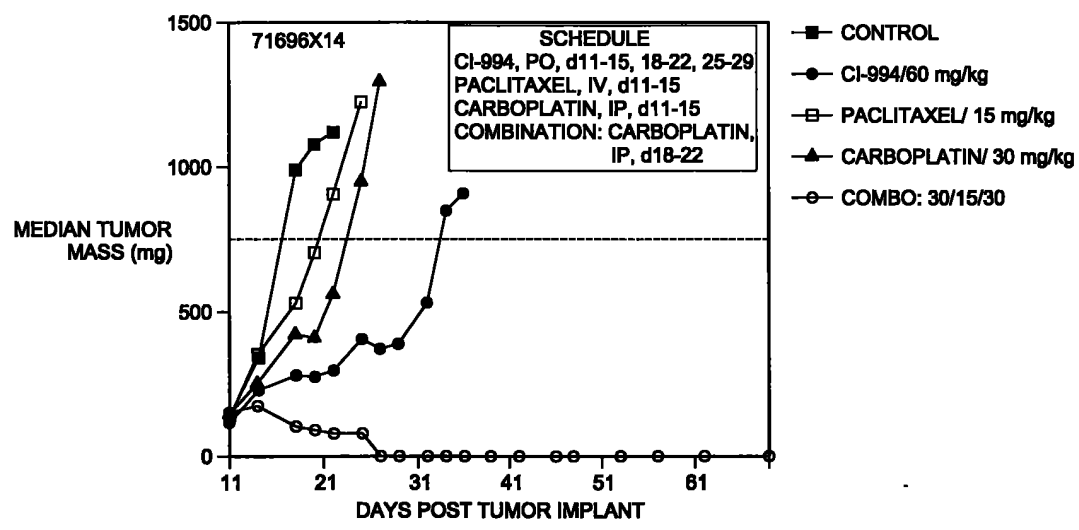


FIG. 2 ANTITUMOR EFFECT OF CI-994 IN COMBINATION WITH PACLITAXEL AND CARBOPLATIN AGAINST ADVANCED STAGE LC-12 SQUAMOUS CELL LUNG CARCINOMA



107
105

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

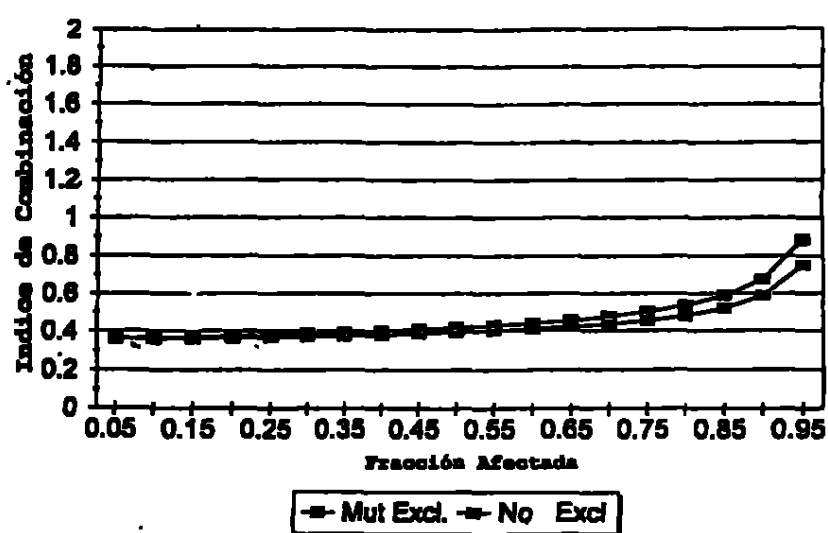
(21) No.SOLICITUD: 00 - 85238	(51) INTCL: A61K 31/66, 31/28.
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: NOVIEMBRE 9/2000	(71) SOLICITANTE: WARNER LAMBERT COMPANY
(30) PRIORIDAD: ANDINA	
(31) No.DE SOLICITUD: 60/164.889	(72) INVENTOR(ES): MERRIMAN, RONALD LYNN KLOHS, WAYNE DANIEL.
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: NOVIEMBRE 10/1999	
(33) PAÍS: EE.UU	(74) APODERADO: RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

(54) TÍTULO: QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION

(57) RESUMEN:

Una combinación de agentes antineoplásticos que comprenden una cantidad antitumor de acetidinalina y una cantidad antitumor de paclitaxel y/o carboplatina.

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



SE-EXTRINSECA Y CIENTIO

Radicacion : C0203238 00000000

Folios: 110

Fecha (UTC): 2000-11-09 16:14:23

NIT : 80017608

Tramite : C02 PATENTES E 1 REGISTRO 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE ASEROS CIENTIFICOS

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,511
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
JUAN P. SEPULVEDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOSOTA	050-00110-6	3010001	1,216,000.00

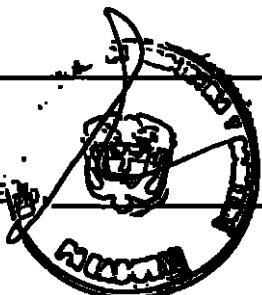
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 5000-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []
- Poder, cuando proceda []
- Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []
- Poder, cuando proceda []
- Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

483
 Firma Responsable

Fecha:

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

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social WARNER LAMBERT COMPANY

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) _____

País de Domicilio EE.UU.

Departamento o Estado New Jersey

Dirección 201 Tabor Road

Ciudad Morris Plains Teléfono _____

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

Dirección y Domicilio Transv.6 No. 27-10 Edf. Antares Pent-House

Ciudad BOGOTA Teléfono 3-417003

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) MERRIMAN, RONALD LYNN;
KLOHS, WAYNE DANIEL.

Identificación _____

Dirección Ciudadanos de EE.UU; EE.UU. respectivamente
5929 Lohr Lake Court, Michigan 48108, EE.UU.
4559 Sycamore Drive, Michigan 48197, EE.UU.

Ciudad Ann Arbor y Ypsilanti. Teléfono _____

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(34) Título de la Invención QUIMIOTERAPIA DE COMBINACION

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☒ UNIONISTA ☐

(33) País EE.UU. (32) Fecha NOVIEMBRE 10/1999 (31) No. Solicitud 60/164.889
EE.UU. AGOSTO 03/2000 60/222.561

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 31/00 | 31/66 || 31/28

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA PATENTE DE M DELO DE UTILIDAD
La acetildinalina en combinación con paclitaxel y/o carboplatina es sinérgica
para tratar el cáncer.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC (Protocolo No. 17877 de Octubre 22 de 1997)	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina: SI	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☒
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

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

FIRMA



NOMBRE RODOLFO RODRIGUEZ MADRID

CC. 3'792.584-Cartagena

T.P.No. 59.363