



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social PHARMACIA & UPJOHN COMPANY Y NOVARTIS AG sociedades
existentes y organizadas de conformidad con las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América y Suiza

No. de Identificación _____

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA ✓

País de Domicilio Estados Unidos de América y Suiza

Departamento o Estado Michigan

Dirección 301 Henrietta Street, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de
América y Schwarzwaldallee 215 - 4002 Basilea, Suiza ✓

Ciudad Kalamazoo y Basilea Teléfono 1 616 8337746

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA ✓

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6, Bogotá, Colombia

Ciudad Bogotá D.C. Teléfono 57 1 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Langdon Miller, John David Rothermel y Hugh Michael O'Down ✓

Identificación _____

Dirección 13 Strawberry Lane - Lebanon, New Jersey 08833; 46 Schoolhouse Road -
Randolph, New Jersey 07869 y 6 Barstann Court - Long Valley, New Jersey
078533, Estados Unidos de América ✓

Ciudad Lebanon, Randolph y Long Valley Teléfono 1 616 8337746

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención "MÉTODO PARA PREVENIR LA DIARREA" ✓

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

(33) País US (32) Fecha 29-11-99 ✓ (31) No. Solicitud 09/450,201

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

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 37/02 ; C 07 C 103/52

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para prevenir la diarrea inducida por la camptotecina o por un análogo de camptotecina al administrar una cantidad efectiva de un octeótrido. En particular, la invención se refiere a nuevos métodos, a formulaciones de combinación y a kits para prevenir la diarrea tardía provocada por el irinotecan o la camptotecina o bien por la administración de un análogo de camptotecina.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C.	☒
Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: <u>SI</u>	☐
Copia certificada de la primera solicitud: US 09/450,201 de fecha 29-11-99	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple No. LLC-104-2000 de fecha 09-11-00 de Gabriel Rueda Chadid	☐
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	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

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

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 6399612/ 05362863 Folios: 59
Fecha (REC): 2000-11-27 17:35:06
Trámite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CREDITOS
NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,525
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLORED Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	3101402	9,246,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

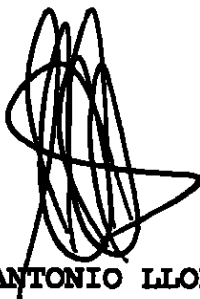
- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuya prioridad ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o GUSTAVO TAMAYO ARANGO y/o ANGELA MARIA RESTREPO para RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de las sociedades peticionarias y que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentran protocolizados ante esa División bajo los números 17.109 y 19.016. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos puedan intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

Atentamente,



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

5

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un método para prevenir la diarrea inducida por la camptotecina o por un análogo de camptotecina al administrar una cantidad efectiva de un octeótrido. En particular, la invención se refiere a nuevos métodos, a formulaciones de combinación y a kits para prevenir la diarrea tardía provocada por el irinotecan o la camptotecina o bien por la administración de un análogo de camptotecina.

?

La presente invención se refiere a un agente para prevenir la diarrea y, en particular, a un agente farmacéutico para prevenir los síntomas diarreicos que causa la administración de irinotecan o una de sus sales, en particular, en la forma de su clorhidrato, o bien que se atribuyen a su metabolito activo, SN-38. Más particularmente, la invención se refiere a nuevos métodos, a formulaciones de combinación y a kits para prevenir la diarrea tardía inducida por la administración de irinotecan.

En la presente especificación, salvo que se incluya una especificación en contrario, el término "irinotecan" incluye también las sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo la sal de clorhidrato y también los metabolitos como, por ejemplo, SN-38. En la presente especificación, salvo que se incluya una especificación en contrario, el término "octreótido" incluye también las sales farmacéuticamente aceptables del octreótido, por ejemplo, el acetato. Por el término "que se administra" o "administración", tal como se lo utiliza en la presente, se hace referencia a los métodos de administración estándares tales como la administración parenteral, que incluye la infusión continua y las inyecciones intravenosas, intramusculares y subcutáneas así como también la administración por vía oral.

La diarrea, caracterizada por la frecuente defecación de deposiciones en forma de líquido o similares a un líquido, se

-3-

desarrolla, con frecuencia, como un efecto colateral durante el tratamiento clínico con agentes quimioterapéuticos. Este efecto adverso está asociado, más habitualmente, con los agentes quimioterapéuticos tales como 5-fluorouracilo, cisplatino o clorhidrato de irinotecan. En particular, la diarrea tardía producida por la administración de irinotecan puede ser prolongada y puede llevar a la deshidratación y el desequilibrio de electrolitos y, además, puede ser, en ciertos casos, lo suficientemente seria como para hacer que se modifique, se interrumpa o se discontinúe la administración de irinotecan. La diarrea constituye un síntoma problemático para los pacientes y, dado que puede producir reducciones en las dosis de irinotecan o en la frecuencia de la administración de irinotecan, la diarrea puede comprometer la eficacia terapéutica del irinotecan. Si bien existe una sustancial necesidad de desarrollar un agente para prevenir la diarrea y, en particular, para prevenir la diarrea tardía causada por el irinotecan, hasta ahora no se ha identificado un método definitivo y eficaz para prevenir la diarrea inducida por el irinotecan. Por lo tanto, constituye un objeto de la presente invención proporcionar un agente para prevenir la diarrea y, en particular, la diarrea tardía inducida por la administración de irinotecan.

La presente invención proporciona un método para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecan. La

-4-

invención comprende la administración de un octreótido o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en particular acetato de octreótido, en pacientes que reciben irinotecan. Opcionalmente, es posible administrar un octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente anticolinérgico, por ejemplo atropina, y/o junto con uno o más agentes antieméticos, por ejemplo, dexametasona, ondansetróna o granisetrona. Se puede administrar el octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en forma simultánea con irinotecan, o bien es posible administrar los compuestos en forma secuencial, siguiendo cualquier orden que se desee. Preferentemente, el octreótido se administra antes de o en forma concurrente con la administración de irinotecan.

La presente invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas que contienen irinotecan o, respectivamente, octreótido o bien sus sales en la forma de un kit.

La presente invención proporciona un método para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecan. La invención comprende la administración de un octreótido a los pacientes que reciben una terapia que contiene irinotecan.

La preparación y el uso de irinotecan son conocidos (véase la patente de los EE.UU. 4.604.463). Se la encuentra disponible en plaza en la forma de la Inyección CAMPTOSAR[™], comercializada, por ejemplo, por Pharmacia & Upjohn; y como

-5-

CAMPTO™, comercializada por Rhone-Poulenc Rorer.

La preparación y el uso de SN-38 (10-etil 7-hidroxi camptotecina) son conocidos (véase la Patente de los EE.UU. No. 4.473.692, de Yakult). La preparación y el uso de un octreótido también son muy conocidos (véase la Patente de los EE.UU. 4.395.403). Éste es comercializado en plaza como el ingrediente activo en SANDOSTATIN™ y SANDOSTATIN LAR™ Depot, comercializado por Novartis. El irinotecan es (4,S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidino-piperidino) carboniloxi]-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)diona.

El clorhidrato de irinotecan es un polvo cristalino con un color que varía de amarillo pálido a amarillo, que tiene la fórmula empírica $C_{33}H_{39}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ y, un peso molecular de 677,19. Se investigó clínicamente el clorhidrato de irinotecan como CPT-11.

El irinotecan es un pro-fármaco convertido in vivo por el plasma y las carboxilesterasas tisulares en SN-38 (7-etil-10-hidroxi camptotecina), un metabolito activo que es un inhibidor de la enzima nuclear topoisomerasa I. Se ha demostrado que el irinotecan tiene actividad contra una gran gama de tipos de tumores y, en particular, contra los tumores colo-rectales refractarios.

La diarrea de inicio tardío, una diarrea de grado 3-4 crónica, retardada, grave, que generalmente se produce después de más de ocho horas de la administración de irinotecan, es

-6-

la principal toxicidad que limita la dosificación en los pacientes que padecen cáncer y que reciben la terapia con irinotecan. La pérdida de fluidos y de electrolitos asociada con la diarrea tardía puede producir una deshidratación que amenaza la vida del paciente, una insuficiencia renal y también desequilibrios de electrolitos. Los aspectos de la diarrea persistente o severa que ponen en riesgo la vida pueden requerir un tratamiento agresivo y pueden llevar a la hospitalización. Asimismo, la diarrea persistente y severa también puede tener un efecto negativo en la calidad de vida del paciente e incluso interferir en sus funciones y responsabilidades así como también en su relación con otras personas y, además, puede promover sentimientos de aislamiento social. Debido a que puede provocar reducciones en las dosis de irinotecan o en la frecuencia de la administración de irinotecan, la diarrea también puede comprometer la eficacia terapéutica del irinotecan.

La rápida resolución o, más preferentemente, la prevención de la diarrea tardía es importante, no sólo para prevenir la hospitalización, sino también para mejorar la calidad de vida y permitir que los pacientes continúen con el tratamiento de quimioterapia en las dosis adecuadas con el fin de poder obtener el mejor efecto contra el tumor.

Se ha examinado una gran variedad de estrategias para el control de la diarrea relacionada con la quimioterapia, en

-7-

particular, para el control de la diarrea inducida por el irinotecan, tanto en modelos humanos como en modelos animales.

En los seres humanos, se ha utilizado la aplicación intensiva, inmediata de loperamida (un agente que desacelera la motilidad intestinal y afecta el movimiento del agua y de los electrólitos a través de los intestinos) para reducir o controlar la diarrea una vez iniciada la diarrea (Rougier P. Bugat R., CPT-11 in the treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and safety profile. Semin. Oncol. 1996; 23 (Supl. 3): 34-41). Si bien con frecuencia tiene éxito para reducir la gravedad de la diarrea, este agente no ha logrado reducir la frecuencia de la diarrea y, requiere la administración a intervalos de 2-horas después del inicio de la diarrea y, además, no se lo utiliza profilácticamente.

También se demostró que la medicina con hierbas china, "kampo", controla la diarrea en ratas y en seres humanos, la baicalina, un componente de kampo, tiene una actividad similar (véase, por ejemplo, Takasuna K., Kasai Y., Kitano Y., Mori K., Kobayashi R., Hagiwara T., Kakihata K., Hirohashi M., Nomura M., Nagai E. y sus colaboradores, Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. Jpn. J. Cancer Res. 1995: 86:978-984 y. Sakata Y., Suzuki H., Kamataki T., Preventive effect of TJ 14, a kampo (Chinese herb) medicine, on diarrhea

-8-

induced by irinotecan hydrochloride (CPT-11). Gan To Kagaku Ryoho 1994: 21: 1241-1244). Aunque el mecanismo no fue claramente definido, se cree que la actividad anti-diarreica del "kampo" o la baicalina se obtiene a través de la inhibición de las beta glucuronidasas en el tracto gastrointestinal. Esta enzima es la responsable de la desconjugación de la forma de glucurónido del metabolito de irinotecan activo, SN-38. Se cree que la desconjugación del glucurónido SN-38 libera el SN-38 activo nuevamente en el lumen intestinal y produce efectos tóxicos en el epitelio intestinal.

Dado que la mayor parte de la actividad de la beta-glucuronidasa intestinal se debe a la flora microbiana, también se han sugerido antibióticos que tienen efectos protectores (Takasuna K., Hapiwara T., Hirohashi M., Kato M., Nomura M., Nagai E., Yokoi T., Kamatake T., Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. Cancer Res. 1996; 56: 3752-3757), nuevamente a través de la reducción de la actividad de la beta-glucuronidasa.

Si bien son potencialmente útiles, los efectos de las medicinas de "kampo" o de otros inhibidores de beta-glucuronidasa en la farmacocinética de SN-38 o en la eficacia del irinotecan no se conocen en la actualidad. Es posible que

-9-

tales fármacos puedan alterar la farmacología del irinotecan y/o del SN-38 en un grado suficiente como para reducir la eficacia del fármaco en el tratamiento del cáncer. Tampoco es claro el aporte que brinda la exposición intraluminal al irinotecan o al SN-38 en relación con la exposición de la arteria mesentérica en la inducción de la diarrea tardía mediada por irinotecan.

Otra co-terapia experimental para aliviar la diarrea retardada es con un octreótido (Cascinu S., Management of diarrhea induced by tumors or cancer therapy. Curr. Opin. Oncol. 1995, 7:325-129). En 1990, Kennedy y sus colaboradores informaron resultados alentadores en relación con el tratamiento con octeótridos en 11 pacientes que padecían cáncer colo-rectal que padecían diarrea después de la quimioterapia con 5-fluorouracilo (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1990 9:324). Estos datos fueron confirmados en otros ensayos piloto (Cascinu S. y sus colaboradores, Eur. J. Cancer, 1992 28-482-483; y Petrelli N. y sus colaboradores, Cancer 1993, 75-1543-1546) y, en un ensayo aleatorio en el que se comparó el octreótido con la loperamida en la terapia de la diarrea inducida por 5-fluorouracilo, en el cual se demostró que el octreótido era más efectivo que la loperamida y, probablemente, más económico (Cascinu S. y sus colaboradores, J. Clin. Oncol., 1993, 11: 148-151). Se observó que el octreótido tiene actividad en la prevención de la

-10-

diarrea asociada con la administración de cisplatino en los pacientes que experimentaron este efecto colateral durante el transcurso de una quimioterapia anterior (Cascinu S., Fedeli A., Luzi Fedeli S. y Catalano G., *Oncology*, 1994, 51: 70-73). Por el contrario, un estudio llevado a cabo para determinar si se podía utilizar el octreótido como profilaxis contra la diarrea inducida por la quimioterapia reveló que el octreótido no previene la diarrea asociada con 5-fluorouracilo más leucovorina, aunque el octreótido tuvo un resultado exitoso en el tratamiento de la diarrea inducida por 5-fluorouracilo (Meropol N. J., Blubenson L. E. y Creaven P. J., *Am. J. Clin. Oncol.*, 21(2): 135-138, 1998).

En resumen, si bien parece ser que el octreótido es efectivo en el tratamiento de la diarrea inducida por la quimioterapia una vez que se produce, se informan datos contradictorios en la técnica anterior en lo que se refiere a la eficacia del octreótido en la prevención de la diarrea inducida por fármacos quimioterapéuticos tales como cisplatino y 5-fluorouracilo, que se sabe provocan formas severas de diarrea. No se informa nada en la técnica sobre el uso del octreótido en la profilaxis de la diarrea inducida por irinotecan.

Esto quiere decir que la eficacia del octreótido en la prevención de la diarrea inducida por los fármacos antitumorales debe ser explorada sobre una base caso-por-caso

-11-

y que, además, no se la puede predecir en relación con los documentos de la técnica anterior más recientes e importantes.

La situación actual es tal que todavía no se cuenta con ningún agente seguro y eficaz que resulte adecuado en la profilaxis de la diarrea y, en particular, en la profilaxis de la diarrea tardía inducida por la administración de irinotecan en un paciente que padece cáncer.

La presente invención proporciona un método para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecan, el cual comprende la administración de un octreótido en pacientes que reciben irinotecan en forma individual o bien irinotecan en combinación con otros agentes antineoplásicos. Al prevenir los síntomas de la diarrea en los pacientes que reciben una terapia que contiene irinotecan, el octreótido tiene el potencial para reducir la incidencia, la gravedad y/o la duración de la diarrea, mejorar la calidad de vida del paciente, evitar la hospitalización y/o prevenir la reducción, la interrupción, o la discontinuación de la dosis de irinotecan.

El octreótido es conocido químicamente como L-cisteinamida, D-fenilalalil-L-cisteinil-L-fenilalanil-D-triptofil-L-lisil-L-treonil-N-[2-hidroxi-1-hidroximetil) propilo]-, disulfuro cíclico (2-7); [R-(R*,R*)]. Se trata de un octapéptido con propiedades farmacológicas que imitan a las de la hormona natural somatostatina.

-12-

El acetato de octreótido, la sal de acetato del octapéptido cíclico que se definiera antes, es el agente que se prefiere de acuerdo con la presente invención. En otra forma de realización que se prefiere, se administra el acetato de octeótrido, formulado en una forma de dosificación de liberación lenta, de acción prolongada, para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecan. La formulación de acetato de octreótido, con una liberación de acción prolongada, comercializada en plaza como SANDOSTATIN LARTM Depot, es una forma de dosificación que consiste en microesferas de un copolímero de ácidos poli D,L-láctico y glicólico en estrella de glucosa biodegradable que contiene acetato de octreótido. Mantiene todas las características clínicas y farmacológicas de la forma de dosificación con liberación intermedia. La inyección de SandostatinTM (acetato de octreótido), con el rasgo agregado de una liberación lenta del octreótido en el sitio de la inyección reduce la necesidad de una administración frecuente. Esta liberación lenta se produce a medida que se biodegrada el polímero, principalmente a través de la hidrólisis. En la actualidad, se recomienda la inyección de Sandostatin LARTM Depot por vía intramuscular (intraglutealmente) cada cuatro semanas.

En la profilaxis de la diarrea, de acuerdo con la invención, se puede administrar el octreótido al mismo tiempo que el irinotecan, o bien los compuestos pueden administrarse

en forma secuencial, siguiendo cualquier orden que se desee. Preferentemente, el octreótido se administra algunos días antes de la primera administración de irinotecan y, las posteriores administraciones del octreótido se realizan antes de o en forma simultánea con la administración de irinotecan y, el tiempo de administración (intervalos de dosificación) del octreótido dependerá del régimen programado de irinotecan que se prefiera.

En una forma de realización que se prefiere de la presente invención, se administra la formulación de acetato de octreótido con liberación de acción prolongada 10-14 días antes de la primera dosis de irinotecan.

A modo de ejemplo, cuando se administra irinotecan en un ciclo planificado de 6 semanas, en el cual se administra irinotecan por vía intravenosa como un único agente o en combinación con otros agentes antineoplásicos tales como cisplatino, 5-fluororuracilo u otros, durante un lapso de más de 30-noventa minutos una vez a la semana durante 4 semanas seguido por un período de descanso de 2 semanas, se puede administrar la formulación de acetato de octreótido de liberación con acción prolongada antes de la primera dosis de irinotecan y, nuevamente el día 15 o el día 22 de este ciclo de 6 semanas. La dosificación de la formulación de acetato de octreótido con liberación de acción prolongada es de 10 mg, 20 mg o 30 mg al momento de la administración de cada

-14-

octreótido.

Como alternativa, cuando se administra irinotecan utilizando un régimen cada 2 semanas o cada 3 semanas en el que se administra el irinotecan por vía intravenosa como un único agente o en combinación con otros agentes antineoplásicos como, por ejemplo, cisplatino, 5-fluoruracilo u otros en lapsos de 30-90 minutos una vez cada 2 o 3 semanas, la formulación de acetato de octreótido con liberación de acción prolongada puede administrarse antes de la primera dosis de irinotecan, por ejemplo de 10 a 14 días antes de la primera dosis de irinotecan, y luego aproximadamente cada otras 2 o 3 semanas justo antes o en forma concurrente con el comienzo de otro ciclo de 2 o 3 semanas de administración de irinotecan. La dosis de la formulación de acetato de octreótido con liberación de acción prolongada es de 10 mg, 20 mg o 30 mg al momento de cada administración del octreótido.

Se ha descubierto que este tratamiento profiláctico con octreótido evita o limita notablemente la gravedad y la duración de la diarrea en muchos casos. Sin el citado tratamiento profiláctico, los pacientes sufren de un discomfort más frecuente, más severo, o más prolongado debido a la diarrea, y/o tienen reducciones en la dosis y/o en la frecuencia de la administración de la terapia que contiene irinotecan; y/o experimentan una menor calidad de vida.

-15-

Más allá de la prevención de la diarrea tardía con el octreótido, su uso puede estar opcionalmente asociado con la prevención y/o la terapia de otros efectos colaterales que habitualmente están asociados con la administración de irinotecan, por ejemplo el síndrome colinérgico y las náuseas y/o vómitos.

Las náuseas y/o los vómitos pueden tener lugar el día de la administración de irinotecan y, pueden producirse náuseas y/o vómitos prolongados durante varios días después de dicha fecha. Para evitar las náuseas y los vómitos el día de la administración, se pueden administrar uno o más antieméticos, por ejemplo dexametasona (DECADRON™) en forma individual o dexametasona más otro antiemético de elección antes de iniciar el tratamiento. Además de la dexametasona, o como una alternativa a la dexametasona, se puede pre-medicar a los pacientes con un antagonista de serotonina, por ejemplo ondansetron (ZOFTRAN™), granisetron (KITRYL™) o mesilato de dolasetron (ANZEMET™). Se puede recomendar procloperazina (COMPAZINE™) u otro antiemético oral similar para las náuseas prolongadas.

La secreción lagrimal, la meiosis, la rinorrea, la congestión nasal, la diaforesis, el acaloramiento, la bradicardia y los calambres abdominales y/o la diarrea temprana también pueden producirse durante o hasta 24 horas después de recibir irinotecan. La constelación de los primeros

-16-

síntomas es consistente con la hiper-estimulación colinérgica y se los puede tratar con agentes anticolinérgicos como, por ejemplo, atropina. El agente que se administra más comúnmente es la atropina en una dosis que, habitualmente, oscila entre 0,25 mg y 1 mg aproximadamente, por vía intravenosa o subcutánea.

Se puede emplear una única composición farmacéutica que comprende tanto octreótido como irinotecan para la administración en forma simultánea, o bien se pueden emplear composiciones farmacéuticas separadas que contienen, cada una, sólo un ingrediente activo. Si se lo desea, en los casos en los que se utiliza un agente anticolinérgico y/o un agente antiemético, se puede preparar un cóctel terapéutico combinado para ser administrado al paciente.

Por lo tanto, es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable y como su ingrediente activo, irinotecan y octreótido y, de manera opcional, un agente antiemético y/o anticolinérgico. Los vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables que se utilizarán en la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención resultan muy conocidos para todas aquellas personas calificadas en la técnica de la formulación de compuestos en la forma de composiciones farmacéuticas. Tales composiciones farmacéuticas pueden contener, por lo

-17-

general, sales, agentes con efecto buffer, conservantes y/o vehículos compatibles farmacéuticamente aceptables. Tal como se lo utiliza en la presente, "vehículo farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una o más cargas, diluyentes o sustancias encapsulantes, sólidas o líquidas, compatibles que resultan adecuadas para la administración a mamíferos, incluyendo seres humanos.

Dado que la presente invención se refiere a la prevención de la diarrea inducida por irinotecan o a otros síntomas mediante el tratamiento con una combinación de ingredientes activos, en el cual dichos ingredientes activos pueden administrarse por separado, la invención también se refiere a la combinación de composiciones farmacéuticas separadas en la forma de un kit. Es decir, se contempla un kit en el que se combinan dos o más unidades separadas: una composición farmacéutica de irinotecan, una composición farmacéutica de octreótido y, de manera opcional, una composición antiemética y/o anticolinérgica.

En consecuencia, constituye otro objeto de la presente invención un kit que comprende un paquete que alberga un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende irinotecan y, un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende el octreótido. Un kit, tal como se describiera antes, el cual adicionalmente comprende un tercer recipiente que contiene una composición

-18-

farmacéutica que comprende un agente anticolinérgico o un agente antiemético también constituye un objeto de la invención. Un kit que comprende un paquete que alberga un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende irinotecan, un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende el octreótido, un tercer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente anticolinérgico y, un cuarto recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente antiemético también está contemplado en la presente invención. Preferentemente, el kit incluye instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit resulta particularmente conveniente cuando se van a administrar los componentes por separado en diferentes formas de dosificación (por ejemplo, por vía oral y parenteral) o cuando se los va a administrar a diferentes intervalos de dosificación.

Podrá apreciarse que el método y el orden de administración que verdaderamente se prefieren variarán de acuerdo con, entre otros, la formulación particular del irinotecan, la formulación particular del octreótido utilizado, la formulación particular del agente antiemético y/o anticolinérgico, el tumor particular que se va a tratar y el paciente particular sometido al tratamiento. Los rangos de dosificación para la administración de la preparación

-19-

combinada podrán oscilar con la edad, la condición, el sexo y el grado de enfermedad del paciente y, podrán ser determinados por todas aquellas personas calificadas en la técnica. En consecuencia, los regímenes de dosificación deberán adecuarse a las condiciones particulares del cuadro del paciente, a la respuesta a la terapia y a los tratamientos asociados de una manera convencional para cualquier terapia y, es posible que se los deba ajustar en relación con la respuesta a los cambios en las condiciones y/o en vista de otras situaciones clínicas.

La presente invención también se refiere al uso de un octreótido para la prevención de la diarrea inducida por cualquier camptotecina o por cualquier análogo de camptotecina que incluye derivados de camptotecina que no sean irinotecan. Entre los ejemplos de tales derivados de camptotecina se encuentran SN-22, 9-amino-camptotecina, 9-nitrocamptotecina (rubitecan) y topotecan.

El tratamiento del cáncer con estos derivados puede estar exitosamente acompañado por el tratamiento con octreótido en dosis y cronogramas de administración adecuados, los cuales podrán ser similares a los que se informaran precedentemente para el caso del tratamiento contra el cáncer con irinotecan.

La presente divulgación constituye una ejemplificación de los principios de la invención y no tiene por objeto limitar la invención a las formas de realización particulares

-20-

que se ilustran. Todas aquellas personas en la técnica podrán reconocer otros equivalentes para la forma de realización específica que se describe en la presente y, dichos equivalentes tienen por objeto estar comprendidos por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecan o una sal o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende administrar a un paciente sometido al tratamiento con una terapia que contiene irinotecan una cantidad efectiva de un octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El método, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque la diarrea es una diarrea tardía.

3. El método, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el irinotecan se encuentra en la forma de su sal de clorhidrato.

4. El método, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el octreótido se encuentra en la forma de sal de acetato.

5. El método, de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque el octreótido se formula en una forma de dosificación de liberación con acción prolongada.

6. Un método para prevenir la diarrea causada por la administración de clorhidrato de irinotecan que comprende administrar a un paciente sometido al tratamiento con una terapia que contiene clorhidrato de irinotecan una cantidad efectiva de acetato de octreótido.

7. El método, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque la diarrea es una diarrea tardía.

-22-

8. El método, de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque el acetato de octreótido se formula como una formulación de liberación de acción prolongada.

9. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable y, como un ingrediente activo, irinotecan o una sal o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo y un octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un kit que comprende un paquete que alberga un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende irinotecan o una sal o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo y, un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un kit, de acuerdo con la reivindicación 10, que adicionalmente comprende un tercer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente anticolinérgico o un agente antiemético.

12. Un kit, de acuerdo con la reivindicación 10, que adicionalmente comprende un tercer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente anticolinérgico y, un cuarto recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente antiemético.

13. Un kit, de acuerdo con la reivindicación 10, que adicionalmente contiene instrucciones para la administración

-23-

de los componentes separados.

14. Un método para prevenir la diarrea causada por la administración de cualquier camptotecina o análogo de camptotecina o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables, el cual comprende administrar a un paciente sometido al tratamiento con cualquier terapia que contenga camptotecina o cualquier terapia que contenga un análogo de camptotecina una cantidad efectiva de un octreótido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un excipiente farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, una camptotecina o un análogo de camptotecina o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables y, un octreótido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. un kit que comprende un paquete que alberga un primer recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende una camptotecina o un análogo de camptotecina o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables y, un segundo recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un octreótido o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Folios 29 y 30
tarjetas
G



**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

(21) No. SOLICITUD:	2000-90627	(51) INT. CL.:	A61K 37/02, C07C 103/52
(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:	27-11-00	(71) SOLICITANTE:	PHARMACIA & UPJOHN COMPANY Y NOVARTIS AG
(30) PRIORIDAD:			
(31) No. DE SOLICITUD:	09/450,201	(72) INVENTOR/ES:	Langdon Miller, John David Rothermel y Hugh Michael O'Down
(32) FECHA DE PRESENTACIÓN:	29-11-99		
(33) PAÍS:	US	(74) REPRESENTANTE LEGAL:	JOSE ANTONIO LLOREDA

(54) TÍTULO:
"MÉTODO PARA PREVENIR LA DIARREA"

(57) RESUMEN:

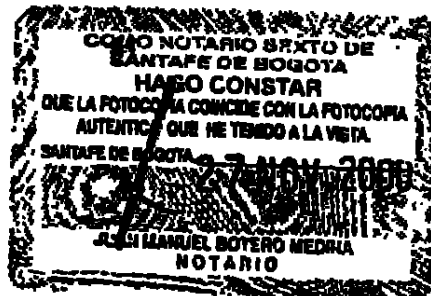
Reivindicación número 1.-

Un método para prevenir la diarrea causada por la administración de irinotecan o una sal o un metabolito farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende administrar a un paciente sometido al tratamiento con una terapia que contiene irinotecan una cantidad efectiva de un octreótido o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

81
29

EL SUSCRITO JEFE DEL AREA DE
LEGALIZACIONES DE MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES.

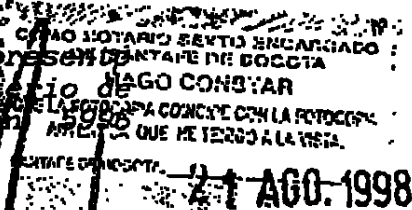
HACE CONSTAR



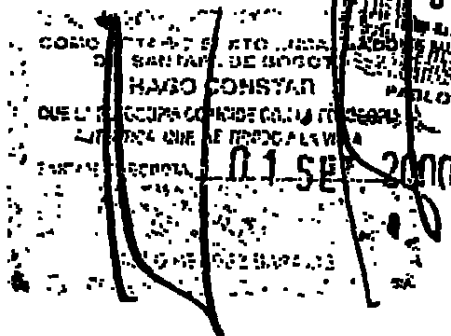
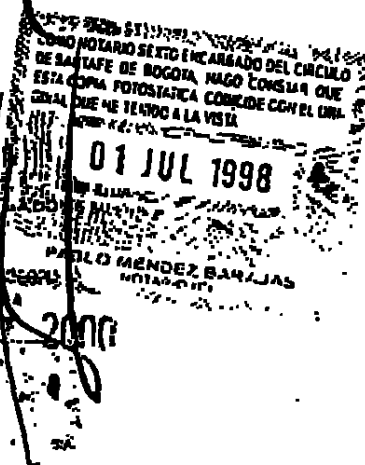
Que el señor Gabriel Rueda, se encuentra debidamente registrado ante este Ministerio, como traductor e intérprete oficial para los idiomas INGLES -ESPAÑOL, ESPAÑOL - INGLES.

Para efectos de ésta certificación el interesado presenta copia autenticada de la certificación del Ministerio de Justicia acerca de la vigencia de la resolución 1982.

Dada en Santafé de Bogotá, D.C., a los diez y nueve días (19) del mes de diciembre de 1994.




Neibón Sánchez Torres
Jefe Área de Legalizaciones



NST/gtm.



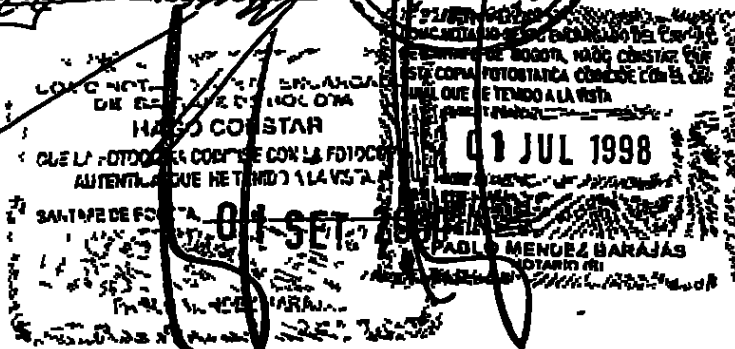
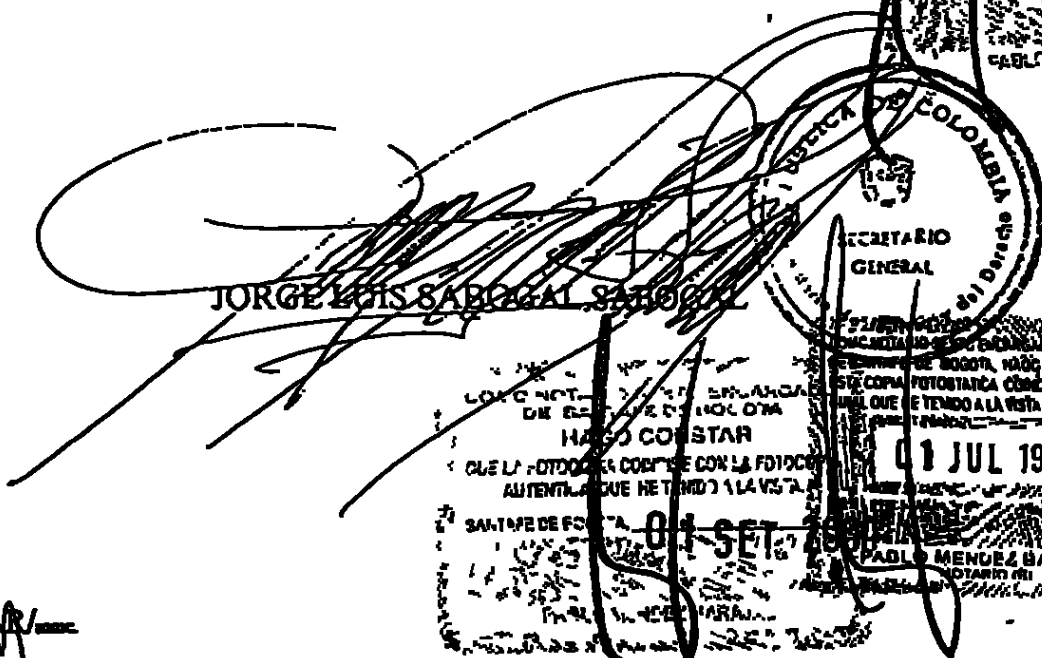
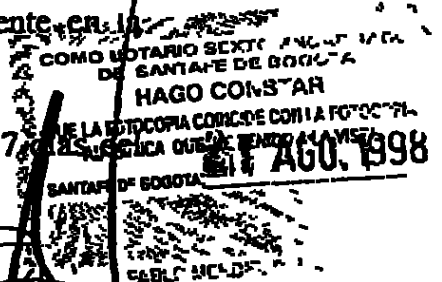
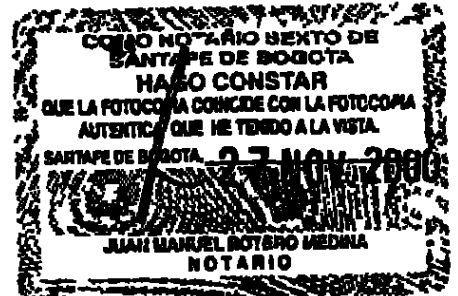
Ministerio de Justicia y del Derecho

EL SECRETARIO GENERAL DEL MINISTERIO DE
JUSTICIA Y DEL DERECHO

CERTIFICA

Que por Resolución 5996 del 29 de noviembre de 1982, le fue expedida licencia para ejercer funciones de Traductor e Intérprete Oficial en los idiomas INGLÉS-ESPAÑOL, ESPAÑOL-INGLÉS a GABRIEL RUEDA CHADID, identificado con la cedula de ciudadanía No 17 124 145 expedida en Bogota Que dicha resolución se encuentra vigente en la fecha.

A solicitud del interesado, en Santafe de Bogota D C, a los 17
mes de noviembre de 1994



MR/

23
31

COMO NOTARIO SEKTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.
JUDICIAL 27 NOV 2010
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

COMO NOTARIO SUPLENTE ENCARGADO
DE SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.

esta Corporación

RUEDA CHADIDA

45 de Bogotá

INGLES LARABO

QUE LA FOTOCOPIA CONCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA.

se

27 SET 2000

27 A GO 1998

Se expide en Santafé de Bogotá D.C., a dieciseis (16) de noviembre de mil novecientos noventa y cuatro (1994).

COMO NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE EL NOTARIO SEXTO FISCAL DE BOGOTA CONCEDE CON LA FOTOCOPIA
DE SANTAFE DE BOGOTA, QUE CON LA VISTA
ESTA COPIA FOTOGRAFICA CONCEDE CON LA VISTA
QUE CON LA VISTA A LA NOTARANTE DE BOGOTA.

01 JUL 1998

JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

PABLO MEJIAZAR NOTARIO SEXTO DE
SANTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR
QUE LA FOTOCOPIA CONCEDE CON LA FOTOCOPIA
AUTENTICA QUE HAYENDO A LA VISTA
SANTAFE DE BOGOTA.

23 NOV 1998

JUAN MANUEL GONZALEZ MEDINA
NOTARIO

СРМ. /

34
32

Pharmacia & Upjohn

Pharmacia & Upjohn Company. C-00018/MOR

REF: LLC-104-2000. La presente es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción es elaborada por Gabriel Rueda Chadid (Traductor Oficial).

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS QUE LLEGAREN A LEER EL CONTENIDO DEL

PRESENTE DOCUMENTO LES CERTIFICAMOS:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos

Septiembre 11 del 2000

Se certifica que anexo se encuentra fiel copia de los Registros de la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos correspondientes a los documentos de la patente solicitada y cuya identificación aparece más adelante, la cual cumplió con los requerimientos exigidos para que se otorgue una fecha de presentación de acuerdo con los dispuesto en la Sección 35 USC 111.

Número de Solicitud: 09/450.201 ✓

Fecha de presentación: Noviembre 29, 1999 ✓

Por autorización del

COMISIONADO DE MARCAS REGISTRADAS Y PATENTES

H. L. JACKSON

Funcionario Encargado de Certificaciones (Hay firma y sello)

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 1996 DE NOV. 29-83
MINISTERIO DE JUSTICIA

85
33

FORMATO DE SOLICITUD DE PATENTE UTILITARIA

Presentar original y duplicado para diligenciamiento
(únicamente para solicitudes nuevas y no provisionales según
lo dispone 37 C.F.R. 1.53(b))

DIRIGIR A:

Asistente del Comisionado de Patentes

Casilla Solicitud de Patente

Washington, D.C. 20231

Expediente No.: 99.888
Nombre del Primer Inventor: Langdon L. Miller
Correo Expreso No.: EM208294439US
Total de páginas en original: 19

ELEMENTOS BASICOS DE LA SOLICITUD

1. [X] Formato de Transmisión del documento junto con honorarios
2. [X] Especificaciones (incluyen reivindicaciones y resumen) [Total páginas en el original 14]

SECCIONES QUE ACOMPAÑAN A LA SOLICITUD

- 13.[X] Tarjeta de recibo de devolución (debe detallarse)
- 16.[X] Otros: CERTIFICADO DE CORREO EXPRESO

GASTOS DE SOLICITUD

GASTOS BASICOS				\$760.00
REIVINDICACIONES	NO. DE RADICACION	NO. EXTRA	TASA	
Total Reivindicaciones	16 -20=	0	x \$18.00	\$0.00
Reivindicaciones Independientes	7 -3=	4	x \$78.00	\$312.00
Reivindicaciones dependientes múltiples si se aplica			+\$270.00	\$0.00

GABRIEL RUEDA CHADID
TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 1996 DE NOV. 29-82
MINISTERIO DE JUSTICIA

36
34

Total de cálculos anteriores=		\$1.072.00
Reducción del 50% por ser pequeña empresa=		\$()
..	+440.00	\$
TOTAL =		\$1.072.00

19.[X] Se adjunta cheque por la suma de \$1.072.00

20. El Comisionado está autorizado para acreditar excesos de pago o cargar gastos adicionales por los siguientes conceptos en la cuenta No. 13-2490:

- a. [X] Gastos que exige 37 CFR 1.16.
- b. [X] Gastos que exige 37 CFR 1.17.
- c. [X] Gastos que exige 37 CFR 1.18.

21.[X] El Comisionado queda en general autorizado según lo dispone el numeral 37 CFR 1.136(a)(3) a considerar cualquier contestación futura de esta solicitud o de cualquier otra relacionada que se presente de acuerdo con lo establecido en el numeral 37 CFR 1.53 que requiera de una prórroga de tiempo con una incorporación de solicitud para tal efecto, igualmente el Comisionado queda específicamente autorizado para cargar en la Cuenta No. 13-2490 los gastos que se causen en relación con dicha solicitud de prórroga.

22. DIRECCION PARA ENVIO DE CORRESPONDENCIA

Nombre: McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff

Dirección: 32^{na} Floor, 300 South Wacker Drive

Ciudad. Estado, Código: Chicago, Illinois 60606

23. FIRMA DEL SOLICITANTE, REPRESENTANTE LEGAL O AGENTE

REQUERIDO

Nombre: Curt J. Whitenack

Firma: Firmado Registro No. 36.054

Fecha: Noviembre 29, 1999.

REIVINDICACIONES

1. Un método para prevención de la diarrea causada por la administración de irinotecan o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables, que comprende la administración a un paciente tratado con terapia que contenga irinotecan de una cantidad eficaz de octreotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde la diarrea es tardía.

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde el irinotecan se presenta en forma de sal de hidrocloreuro.

4. El método según la reivindicación 1, donde el octreotida se encuentra en forma de sal de acetato.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, donde el octreotida se formula en forma de dosificación de liberación prolongada.

6. Un método para la prevención de la diarrea causada por administración de hidrocloreuro de irinotecan, que comprende la administración a un paciente que se trate con terapia que contenga hidrocloreuro de irinotecan de una cantidad eficaz de acetato de octreotida.

7. El método de acuerdo con la reivindicación 6, donde la diarrea es tardía.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 8, donde el acetato de octreotida se formula en forma de liberación de acción prolongada.

9. Una composición farmacéutica que comprende un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable y como ingredientes activos, el irinotecan o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables y octreotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un juego que comprende un primer recipiente que contiene una primera composición farmacéutica que comprende irinotecan o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables y un segundo contenedor que contiene una segunda composición farmacéutica que comprende octreotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un juego de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un tercer recipiente que contiene una tercera composición farmacéutica que comprende un agente anticolinérgico o un agente antiemético

12. Un juego de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende además un tercer recipiente que contiene una tercera composición farmacéutica que comprende un agente anticolinérgico y un cuarto recipiente que contiene una composición farmacéutica que comprende un agente antiemético.

13. Un juego de acuerdo con la reivindicación 10, que incluye además instrucciones para la administración de los

componentes por separado de dicho juego.

14. Un método para la prevención de diarrea causada por la administración de un cantotecina o análogo de cantotecina o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables, que comprende la administración a un paciente que se trate con terapia que contenga cantotecina o terapia que contenga análogo de cantotecina de una cantidad eficaz de octreotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable o un excipiente, y como ingredientes activos, una cantotecina o análogo de cantotecina o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables y octreotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. Un juego que comprende un primer recipiente que contiene una primera composición farmacéutica que comprende una cantotecina o análogo de cantotecina, o una de sus sales o metabolitos farmacéuticamente aceptables y un segundo recipiente que contiene una segunda composición farmacéutica que comprende octreotida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

La anterior es Traducción Oficial de un documento presentado originalmente en inglés. Esta traducción fue realizada por GABRIEL RUEDA CHADID (Traductor Oficial). Resolución 5996 del Minjusticia, por lo cual estampo mi Sello y Firmo.

Bogotá D.C., Noviembre 9 del 2000.

JOSE LLORED *Planned* *00*
C. 00018/moe
38

PA 299643

THE UNITED STATES OF AMERICA

~~TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:~~

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

September 11, 2000

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

APPLICATION NUMBER: 09/450,201

FILING DATE: November 29, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

H. L. Jackson
H. L. JACKSON

Certifying Officer

11/29/99
JCS44 U.S. PTO
09/450201

9+
A 34
JCS44 U.S. PTO
09/450201
11/29/99

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Submit an original and a duplicate for fee processing
(Only for new nonprovisional applications under 37 CFR 1.63(b))

ADDRESS TO:

Assistant Commissioner for Patents
Box Patent Application
Washington, D.C. 20231

Attorney Docket No. 99,888
First Named Inventor Langdon L. Miller
Express Mail No. EM208294438US
Total Pages 19

APPLICATION ELEMENTS

1. ☒ Transmittal Form with Fee
2. ☒ Specification (including claims and abstract) [Total Pages 14]
3. ☐ Drawings [Total Sheets]
4. ☐ Oath or Declaration [Total Pages]
 - a. ☐ Newly executed
 - b. ☐ Copy from prior application [Note Boxes 5 and 17 below]
 - i. ☐ Deletion of inventor(s) signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application
5. ☐ Incorporation by Reference: The entire disclosure of the prior application, from which a copy of the oath or declaration is supplied under Box 4b, is considered as being part of the disclosure of the accompanying application and is hereby incorporated by reference therein.
6. ☐ Microfiche Computer Program
7. ☐ Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission
 - a. ☐ Computer Readable Copy
 - b. ☐ Paper Copy
 - c. ☐ Statement verifying above copies

ACCOMPANYING APPLICATION PARTS

8. ☐ Assignment Papers
9. ☐ Power of Attorney
10. ☐ English Translation Document (if applicable)
11. ☐ Information Disclosure Statement (IDS)
 - ☐ PTO-1449 Form
 - ☐ Copies of IDS Citations
12. ☐ Preliminary Amendment
13. ☒ Return Receipt Postcard (Should be specifically itemized)
14. ☐ Small Entity Statement(s)
 - ☐ Enclosed
 - ☐ Statement filed in prior application; status still proper and desired
15. ☐ Certified Copy of Priority Document(s)
16. ☒ Other: CERTIFICATE EXPRESS MAIL

17. If a CONTINUING APPLICATION, check appropriate box and supply the requisite information:
☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation-in-part of prior application Serial No.

APPLICATION FEES

BASIC FEE				\$700.00
CLAIMS	NUMBER FILED	NUMBER EXTRA	RATE	
Total Claims	18 -20=	0	x \$18.00	\$0.00
Independent Claims	7 -3=	4	x \$78.00	\$312.00
☐ Multiple Dependent Claims(s) if applicable			+\$270.00	\$0.00
Total of above calculations =				\$1,072.00
Reduction by 50% for filing by small entity =				\$()
☐ Assignment fee if applicable			+\$40.00	\$
TOTAL =				\$1,072.00

40

UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL

Attorney Docket No. 99,888

18. ☐ Please charge my Deposit Account No. 13-2490 in the amount of \$.
19. ☒ A check in the amount of \$1,072.00 is enclosed.
20. The Commissioner is hereby authorized to credit overpayments or charge any additional fees of the following types to Deposit Account No. 13-2490:
- a. ☒ Fees required under 37 CFR 1.16.
 - b. ☒ Fees required under 37 CFR 1.17.
 - c. ☒ Fees required under 37 CFR 1.18.
21. ☒ The Commissioner is hereby generally authorized under 37 CFR 1.136(a)(3) to treat any future reply in this or any related application filed pursuant to 37 CFR 1.63 requiring an extension of time as incorporating a request therefor, and the Commissioner is hereby specifically authorized to charge Deposit Account No. 13-2490 for any fee that may be due in connection with such a request for an extension of time.

22. CORRESPONDENCE ADDRESS

Name	McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
Address	32 nd Floor, 300 South Wacker Drive
City, State, Zip	Chicago, Illinois 60606

23. SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT REQUIRED

Name	Curt J. Whitenack
Signature	 Reg. No. 36,054
Date	November 29, 1999

UTILITY (Rev. 11/18/97)

09450201.112999

43
41

**CERTIFICATE OF MAILING BY "EXPRESS MAIL"
(NEW PATENT APPLICATION)
Attorney Docket No.:99,888**

Express Mail No. HM208294439US

Deposited November 29, 1999

I hereby certify that the attached correspondence, identified below, is being deposited with the United States Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" under 37 CFR § 1.10 on the date indicated above and is addressed to the Asst. Commissioner for Patents, Box Patent Application, Washington, DC 20231.

By: Rafael Rivera
(person actually depositing)

Patent Application of: Langdon L. Miller, John David Rothermel and Hugh Michael O'Dowd

Title: Method For Preventing Diarrhea

- ☒ Patent Application (14 pages, including claims)
☐ Drawings (sheets)
☒ Postcard
☒ Utility Patent Application Transmittal in Duplicate
☒ Check
☐ Information Disclosure Statement
☐ Small Entity Form
☐ Preliminary Amendment
☐ Other

09450201.112939
66621.102054ED

42

APPLICATION FOR UNITED STATES LETTERS PATENT

SPECIFICATION

(MBHB Case No. 99,888)
(Pharmacia & Upjohn Ref. No.: FC 980/5)

TO ALL WHOM IT MAY CONCERN:

Be it known that we, Langdon L. Miller, residing at 13 Strawberry Lane, Lebanon, New Jersey, 08833; John David Rothermel, 46 Schoolhouse Road, Randolph, new Jersey, and Hugh Michael O'Dowd, 6 Barstan Court Long Valley, New Jersey 07853, all citizens of the United States, have invented certain new and useful improvements in a

METHOD FOR PREVENTING DIARRHEA

of which the following is a specification.

ATTORNEYS:

Curt J. Whitenack
McDonnell Boehnen Hulbert & Berghoff
300 South Wacker Drive
Chicago, Illinois 60606
Telephone: (312) 913-0001
Facsimile: (312) 913-0002

66621-10205460

45
43

METHOD FOR PREVENTING DIARRHEA

TECHNICAL FIELD OF THE INVENTION

5 The present invention relates to an agent for preventing diarrhea and particularly to a pharmaceutical agent for preventing diarrheal symptoms caused by administration of irinotecan or a salt thereof, particularly in the form of its hydrochloride, or attributed to its active metabolite, SN-38. More particularly, the invention concerns new methods, combination formulations and kits to prevent late diarrhea induced by
10 irinotecan administration.

 In the present specification, unless otherwise specified, the term "irinotecan" includes also pharmaceutically acceptable salts, e.g., the hydrochloride salt, and metabolites, such as, e.g. SN-38. In the present specification, unless otherwise
15 specified, the term "octreotide" includes also pharmaceutically acceptable salts of octreotide, e.g., the acetate. By the term "administered" or "administering" as used herein, is meant standard delivery methods, e.g., parenteral administration, including continuous infusion and intravenous, intramuscular and subcutaneous injections, and oral
20 administration.

20 BACKGROUND OF THE INVENTION

 Diarrhea, characterized by the frequent defecation of liquid or liquid-like stools, often develops as a side effect during clinical treatment with chemotherapeutic
25 agents. This adverse effect is most commonly associated with chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil, cisplatin or irinotecan hydrochloride. In particular, late diarrhea due to the administration of irinotecan can be prolonged, may lead to dehydration and electrolyte imbalance and can be, in some cases, sufficiently serious that irinotecan administration must be modified, interrupted or discontinued. Diarrhea poses a
30 problematic symptom for patients, and because it may provoke reductions in irinotecan doses or the frequency of irinotecan administration, diarrhea may compromise the therapeutic efficacy of irinotecan.

00450201.112493

46
44

While there is a substantial need for development of an agent for preventing diarrhea, particularly late diarrhea caused by irinotecan, no definite and efficacious method for preventing irinotecan-induced diarrhea has been identified. It is therefore an object of the present invention to provide an agent for preventing diarrhea, in particular late diarrhea, induced by irinotecan administration.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a method for preventing diarrhea caused by the administration of irinotecan. The invention comprises administration of octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in particular octreotide acetate, to patients receiving irinotecan. Optionally, octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof can be administered together with an anticholinergic agent, e.g., atropine, and/or with one or more antiemetic agents, e.g., dexamethasone, ondansetron or granisetron. Octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered simultaneously with irinotecan, or the compounds may be administered sequentially, in any desirable order. Preferably, octreotide is administered before or concurrent with administration of irinotecan.

The present invention is also directed to combining separate pharmaceutical compositions containing irinotecan or, respectively, octreotide or its salts in kit form.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The present invention provides a method for preventing diarrhea caused by the administration of irinotecan. The invention comprises administration of octreotide to patients receiving irinotecan-containing therapy.

The preparation and use of irinotecan is known (see U.S. Patent No. 4,604,463). It is available commercially in the form of CAMPTOSAR™ Injection, sold, e.g., by Pharmacia & Upjohn; and as CAMPTO™, sold by Rhone-Poulenc Rorer.

The preparation and use of SN-38 (10-ethyl 7-hydroxy camptothecin) is known (see U.S. Patent No. 4,473,692). The preparation and use of octreotide is also

09450201-112959
5566211-10205460

4A
45

well known (see U.S. Patent No. 4,395,403). This is commercially available as the active ingredient in SANDOSTATIN™ and SANDOSTATIN LAR™ Depot, sold by Novartis.

Irinotecan is (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidino-piperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4':6,7] indolizino [1,2-b]quinoline-

5 3,14(4H,12H)dione. Irinotecan hydrochloride is a pale yellow to yellow crystalline powder, with the empirical formula $C_{33}H_{39}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$ and a molecular weight of 677.19. Irinotecan hydrochloride was clinically investigated as CPT-11. Irinotecan is a prodrug converted *in vivo* by plasma and tissue carboxylesterases to SN-38 (7-ethyl-10-hydroxy camptothecin), an active metabolite that is an inhibitor of the nuclear enzyme
10 topoisomerase I. Irinotecan has shown activity against a variety of tumor types, and in particular, refractory colorectal tumors.

Late-onset diarrhea, a severe delayed chronic grade 3-4 diarrhea, generally occurring more than 8 hours after administration of irinotecan, is the major dose-limiting
15 toxicity in cancer patients receiving irinotecan therapy. The loss of fluids and electrolytes associated with late diarrhea can result in life-threatening dehydration, renal insufficiency, and electrolyte imbalances. The life-threatening aspects of persistent or severe diarrhea can require aggressive treatment and may lead to hospitalization. Persistent and severe diarrhea can also have negative effect on the patient's quality of life,
20 and interferes with roles and responsibilities and interpersonal relationships and promotes feelings of social isolation. Because it may provoke reductions in irinotecan doses or the frequency of irinotecan administration, diarrhea may also compromise the therapeutic efficacy of irinotecan.

25 Quick resolution or, more preferably, prevention of late diarrhea is important, not only to prevent hospitalization, but also to improve quality of life and to enable patients to continue chemotherapy treatment at adequate doses in order to obtain the best antitumor effect. A variety of strategies for the control of chemotherapeutic-related diarrhea, particularly for the control of diarrhea induced by irinotecan, have been
30 examined in humans and in animal models.

09450201-112999 666211-10205460

In humans, intensive, immediate application of loperamide (an agent that slows intestinal motility and affects water and electrolyte movement through the bowel) has been used to reduce or control diarrhea once diarrhea has started (Rougier P, Bugat R. CPT-11 in the treatment of colorectal cancer: clinical efficacy and safety profile.

- 5 Semin Oncol 1996; 23(Suppl 3): 34-41.) Though often successful in reducing the severity of diarrhea, this agent had not reduced the frequency of diarrhea, requires administration at 2-hour intervals following the onset of diarrhea, and is not used prophylactically.

- The Chinese herbal medicine, kampo, has also been shown to control
10 diarrhea in rats and humans; baicalin, one component of kampo, has similar activity (see, e.g., Takasuna K, Kasai Y, Kitano Y, Mori K, Kobayashi R, Hagiwara T, Kakiyama K, Hirohashi M, Nomura M, Nagai E, et al. Protective effects of kampo medicines and baicalin against intestinal toxicity of a new anticancer camptothecin derivative, irinotecan hydrochloride (CPT-11), in rats. Jpn J. Cancer Res. 1995; 86:978-984; and, Sakata Y,
15 Suzuki H, Kamataki T. Preventive effect of TJ 14, a kampo (Chinese herb) medicine, on diarrhea induced by irinotecan hydrochloride (CPT-11), Gan To Kagaku Ryoho 1994; 21:1241-1244.) Though the mechanism is not clearly defined, the anti-diarrheal activity of kampo or baicalin is thought to be through inhibition of beta glucuronidases in the gastrointestinal tract. This enzyme is responsible for the deconjugation of the glucuronide
20 form of the active irinotecan metabolite, SN-38. Deconjugation of the SN-38 glucuronide is thought to release active SN-38 back into the intestinal lumen and produce toxic effects on the intestinal epithelium.

- Since most of the intestinal beta-glucuronidase activity is due to microbial
25 flora, antibiotics have also been suggested to have protective effects (Takasuna K, Hagiwara T, Hirohashi M, Kato M, Nomura M, Nagai E, Yokoi T, Kamataki T. Involvement of beta-glucuronidase in intestinal microflora in the intestinal toxicity of the antitumor camptothecin derivative irinotecan hydrochloride (CPT-11) in rats. Cancer Res 1996; 56:3752-3757), again through reduction of beta-glucuronidase activity.

- 30 While potentially useful, the effects of kampo medicines or other beta-glucuronidase inhibitors on SN-38 pharmacokinetics or irinotecan efficacy are not

09450201-112999

47

presently known. It is possible that such drugs would alter the pharmacology of irinotecan and/or SN-38 sufficiently to reduce the efficacy of the drug in treating cancer. It is also not clear what contribution intraluminal exposure to irinotecan or SN-38 makes relative to mesenteric artery exposure in inducing irinotecan-mediated late diarrhea.

5

Another experimental co-therapy for ameliorating delayed diarrhea is octreotide (Cascinu S. Management of diarrhea induced by tumors or cancer therapy. Curr. Opin. Oncol. 1995; 7:325-329). In 1990, Kennedy et al. reported encouraging results of treatment with octreotide in 11 patients with colorectal cancer suffering from diarrhea after chemotherapy with 5-fluorouracil (Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1990 9:324). These data were confirmed in other pilot trials (Cascinu S. et al., Eur. J. Cancer, 1992 28-482-483; and Petrelli N. et al., Cancer 1993, 75-1543-1546) and in a randomized trial comparing octreotide with loperamide in the therapy of 5-fluorouracil-induced diarrhea, in which octreotide was shown to be more effective than loperamide and probably more cost-effective (Cascinu S. et al., J. Clin. Oncol., 1993, 11:148-151). Octreotide has been found to be active in preventing diarrhea associated with the administration of cisplatin in patients who experienced this side-effect during a previous course of chemotherapy (Cascinu S., Fedeli A., Luzzi Fedeli S. and Catalano G., Oncology, 1994; 51:70-73). Conversely, a study undertaken to determine whether octreotide could be used as prophylaxis against chemotherapy-induced diarrhea, revealed that octreotide does not prevent diarrhea associated with 5-fluorouracil plus leucovorin although octreotide was successful in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea (Meropol N.J., Blubenson L.E. and Creaven P.J., Am. J. Clin. Oncol., 21(2):135-138, 1998).

25

In summary, while octreotide appears to be effective in treating chemotherapy-induced diarrhea once it occurs, conflicting data are reported in the closest prior art with regard to the efficacy of octreotide in preventing diarrhea induced by chemotherapeutic drugs such as cisplatin and 5-fluorouracil, known to cause severe forms of diarrhea. Nothing is reported in the art about the use of octreotide in the prophylaxis of irinotecan-induced diarrhea.

30

0450201-112999

50
48

This means that the efficacy of octreotide in preventing diarrhea induced by antitumor drugs needs to be explored on a case-by-case basis, and cannot be predicted by making reference to prior-art documents.

5 The present situation is such that there is not yet any efficacious and safe agent, which is suitable in the prophylaxis of diarrhea, particularly late diarrhea, induced by irinotecan administration to a cancer patient.

10 The present invention provides a method for preventing diarrhea caused by the administration of irinotecan and comprises administration of octreotide to patients receiving irinotecan alone or irinotecan in combination with other antineoplastic agents. In preventing diarrheal symptoms in patients receiving irinotecan-containing therapy, octreotide has the potential to reduce the incidence, severity, and/or duration of diarrhea; improve patient quality of life; avoid hospitalization; and/or prevent irinotecan dose
15 reduction, interruption, or discontinuation.

20 Octreotide is known chemically as L-cysteinamide,D-phenylalanyl-L-cysteinyl-L-phenylalanyl-D-tryptophyl-L-lysyl-L-threonyl-N-[2-hydroxy-1-hydroxymethyl) propyl]-, cyclic (2→ 7)-disulfide; [R-(R*,R*)]. It is an octapeptide with pharmacologic properties mimicking those of the natural hormone somatostatin. Octreotide acetate, the acetate salt of the above-defined cyclic octapeptide, is the preferred agent according to this invention. In a further preferred embodiment, octreotide acetate, formulated in a long-acting slow-release dosage form, is administered to prevent diarrhea caused by irinotecan administration. Octreotide acetate long-acting release
25 formulation, commercially available as SANDOSTATIN LARTM Depot, is a dosage form consisting of microspheres of the biodegradable glucose star poly D, L-lactic and glycolic acids copolymer, containing octreotide acetate. It maintains all of the clinical and pharmacological characteristics of the immediate-release dosage form, SandostatinTM (octreotide acetate) injection, with the added feature of slow release of octreotide from
30 the site of injection, reducing the need for frequent administration. This slow release occurs as the polymer biodegrades, primarily through hydrolysis. It is currently

09450201.112999

st
49

recommended that Sandostatin LARTM Depot be injected intramuscularly (intragluteally) once every four weeks.

In the prophylaxis of diarrhea according to the invention, octreotide may be administered simultaneously with irinotecan, or the compounds may be administered sequentially, in any desired order. Preferably octreotide is administered some days before the first irinotecan administration and subsequent octreotide administrations are before or simultaneous with irinotecan administration, the time of administration (dosing intervals) of octreotide depending on the preferred irinotecan-scheduled regimen.

In a preferred embodiment of the present invention, octreotide acetate long-acting release formulation is administered 10-14 days prior to the first irinotecan dose. For example, when irinotecan is administered in a planned 6-week cycle, wherein irinotecan is given intravenously as a single-agent or in combination with other antineoplastic agents such as, e.g., cisplatin, 5-fluoruracil or others, over 30-90 minutes once weekly for 4 weeks followed by a 2-week rest period, octreotide acetate long-acting release formulation may be administered prior to the first irinotecan dose and again on Day 15 or Day 22 of this 6-week cycle. The octreotide acetate long-acting release formulation dosage is 10 mg, 20 mg or 30 mg at the time of each octreotide administration.

Alternatively, when irinotecan is administered using an every-2-week or every-3-week regimen, wherein irinotecan is given intravenously as a single-agent or in combination with other antineoplastic agents, such as, e.g., cisplatin, 5-fluoruracil, or others, over 30-90 minutes once every 2 or 3 weeks, octreotide acetate long-acting release formulation may be administered prior to the first irinotecan dose, e.g., from 10 to 14 days before the first irinotecan dose and then approximately every further 2 or 3 weeks, just before or concurrent with the commencement of a further 2-week or 3-week cycle of irinotecan administration. The octreotide acetate long-acting release formulation dosage is 10 mg, 20 mg or 30 mg at the time of each octreotide administration.

20
50

It has been found that this octreotide prophylactic treatment avoids or remarkably limits the severity and duration of diarrhea in many cases. Without such prophylactic treatment, patients suffer more frequent, more severe, or more prolonged discomfort due to diarrhea; and/or have reductions in dose and/or frequency of administration of irinotecan-containing therapy; and/or experience a lesser quality of life.

Beyond prevention of late diarrhea with octreotide, its use may be optionally associated with the prevention and/or therapy of other side effects commonly associated with irinotecan administration, e.g., cholinergic syndrome and nausea and/or vomiting. Nausea and/or vomiting can occur on the day of irinotecan administration and prolonged nausea and/or vomiting can occur for several days afterwards. To prevent nausea and vomiting on the day of administration, one or more antiemetics, for example dexamethasone (DECADRON™) alone or dexamethasone plus another antiemetic of choice, can be given before the treatment is initiated. In addition to dexamethasone or as an alternative to dexamethasone, patients may be premedicated with a serotonin antagonist, e.g., ondansetron (ZOFTRAN™), granisetron (KITRYL™) or dolasetron mesylate (ANZEMET™). Prochlorperazine (COMPAZINE™) or similar oral anti-emetics may be recommended for prolonged nausea.

Lacrimation, miosis, rhinorrhea, nasal congestion, diaphoresis, flushing, bradycardia, abdominal cramping and/or early-onset diarrhea may also occur during or up to 24 hours after receiving irinotecan. The constellation of early symptoms are consistent with cholinergic hyperstimulation and can be treated with anticholinergic agents e.g., atropine. Most commonly administered is atropine in a dosage usually ranging from about 0.25 mg to about 1 mg intravenously or subcutaneously.

A single pharmaceutical composition that comprises both octreotide and irinotecan may be employed for simultaneous administration, or separate pharmaceutical compositions, each containing only one active ingredient, may also be used. If desired, where an anticholinergic agent and/or an antiemetic agent is used, a combined therapeutic cocktail may be prepared and administered to a patient.

66621.10205460

51

It is therefore a further object of the present invention to provide a pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or excipient and, as an active ingredient, irinotecan and octreotide, and optionally, an antiemetic and/or an anti-cholinergic agent. Pharmaceutically acceptable carriers or excipients to be utilized in the preparation of a pharmaceutical composition according to the invention are well known to people skilled in the art of formulating compounds in the form of pharmaceutical compositions. Such pharmaceutical compositions may routinely contain pharmaceutically acceptable salts, buffering agents, preservatives and/or compatible carriers. As used herein "pharmaceutically acceptable carrier" refers to one or more compatible solid or liquid fillers, diluents or encapsulating substances that are suitable for administration to mammals including humans.

Since the present invention relates to the prevention of irinotecan-induced diarrhea or other symptoms by treatment with a combination of active ingredients wherein said active ingredients may be administered separately, the invention also relates to combining separate pharmaceutical compositions in kit form. That is, a kit is contemplated wherein two or more separate units are combined: an irinotecan pharmaceutical composition, an octreotide pharmaceutical composition, and optionally also an antiemetic and/or anticholinergic composition.

It is therefore a further object of the present invention a kit comprising a package housing a first container containing a pharmaceutical composition comprising irinotecan and a second container containing a pharmaceutical composition comprising octreotide. A kit as described above, which further comprises a third container containing a pharmaceutical composition comprising an anticholinergic agent or an antiemetic agent, is also an object of the invention. A kit comprising a package housing a first container containing a pharmaceutical composition comprising irinotecan, a second container containing a pharmaceutical composition comprising octreotide, a third container containing a pharmaceutical composition comprising an anticholinergic agent and a forth container containing a pharmaceutical composition comprising an antiemetic agent is also contemplated in the present invention. The kit will preferably include directions for the administration of the separate components. The kit form is particularly

04450201 112395

ST
52

advantageous when the separate components must be administered in different dosage forms (e.g. oral and parenteral) or are administered at different dosage intervals.

5 It will be appreciated that the actual preferred method and order of administration will vary according to, inter alia, the particular formulation of irinotecan, the particular formulation of octreotide being utilized, the particular formulation of an antiemetic and/or anticholinergic agent, the particular tumor being treated and the particular patient being treated. The dosage ranges for the administration of the combined preparation may vary with the age, condition, sex and extent of the disease in
10 the patient and can be determined by someone of skill in the art. The dosage regimens must therefore be tailored to the particular of the patient's condition, response to therapy and associated treatments in a manner which is conventional for any therapy, and may need to be adjusted in response to changes in conditions and/or in light of other clinical situations.

15 The present invention is also concerned with the use of octreotide for the prevention of diarrhea induced by any camptothecin or camptothecin analog including camptothecin derivatives other than irinotecan. Examples of such camptothecin derivatives are SN-22, 9-amino-camptothecin, 9-nitro-camptothecin (rubitecan) and
20 topotecan. Cancer treatment with these derivatives may be successfully accompanied with octreotide treatment at suitable dosages and administration schedules, which may be similar to those reported above for the case of anticancer treatment with irinotecan.

25 The present disclosure is an exemplification of the principles of the invention and is not intended to limit the invention to the particular embodiments illustrated. Those skilled in the art may recognize other equivalents to the specific embodiment described herein which equivalents are intended to be encompassed by the claims attached hereto.

004450201.112999

8
53

What is claimed is:

- 1 1. A method for preventing diarrhea caused by the administration of irinotecan or a
2 pharmaceutically acceptable salt or a metabolite thereof, comprising administering to a
3 patient being treated with irinotecan-containing therapy an effective amount of octreotide
4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 1 2. The method according to claim 1, wherein the diarrhea is late diarrhea.
- 1 3. The method according to claim 1, wherein the irinotecan is in the hydrochloride salt
2 form.
- 1 4. The method according to claim 1, wherein the octreotide is in the acetate salt form.
- 1 5. The method according to claim 4, wherein the octreotide is formulated in a long-
2 acting release dosage form.
- 1 6. A method for preventing diarrhea caused by the administration of irinotecan
2 hydrochloride, comprising administering to a patient being treated with irinotecan-
3 hydrochloride-containing therapy an effective amount of octreotide acetate.
7. The method according to claim 6, wherein the diarrhea is late diarrhea.
- 1 8. The method according to claim 6, wherein the octreotide acetate is formulated in a
2 long-acting release formulation.
- 1 9. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or
2 excipient and, as active ingredients, irinotecan or a pharmaceutically acceptable salt or a
3 metabolite thereof and octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

666211.10205460

54

09450201-112939

1 10. A kit comprising a first container containing a first pharmaceutical composition
2 comprising irinotecan or a pharmaceutically acceptable salt or a metabolite thereof and a
3 second container containing a second pharmaceutical composition comprising octreotide
4 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

1 11. A kit according to claim 10, which further comprises a third container containing a
2 third pharmaceutical composition comprising an anticholinergic agent or an antiemetic
3 agent.

1 12. A kit according to claim 10, which further comprises a third container containing a
2 third pharmaceutical composition comprising an anticholinergic agent and a fourth
3 container containing a pharmaceutical composition comprising an antiemetic agent.

1 13. A kit according to claim 10, which further includes directions for the administration
2 of the separate components of said kit.

1 14. A method for preventing diarrhea caused by the administration of any camptothecin
2 or camptothecin analog or a pharmaceutically acceptable salt or a metabolite thereof,
3 comprising administering to a patient being treated with any camptothecin-containing
4 therapy or camptothecin-analog-containing therapy an effective amount of octreotide or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof.

1 15. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier or
2 excipient and, as active ingredients, a camptothecin or camptothecin analog or a
3 pharmaceutically acceptable salt or a metabolite thereof and octreotide or a
4 pharmaceutically acceptable salt thereof.

87
55

- 1 16. A kit comprising a first container containing a first pharmaceutical composition
- 2 comprising a camptothecin or camptothecin analog or a pharmaceutically acceptable salt
- 3 or a metabolite thereof and a second container containing a second pharmaceutical
- 4 composition comprising octreotide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

09450201.112999
666211.10205460

88
56

ABSTRACT

The present invention relates to a method for preventing irinotecan-induced or camptothecin-induced or camptothecin- analog-induced diarrhea by administering an effective amount of octreotide. In particular the invention concerns new methods, combination formulations and kits to prevent late diarrhea caused by irinotecan or camptothecin, or camptothecin-analog administration.

09450201.112999

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 [4]

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 Pisos 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



81
58

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-90627.

Fecha: 28 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 25 de Enero de 1999,
del folio 103576 al folio 103585 del
libro de documento NQ 358, obra el
documento NQ 19.016 conferido por
NOVARTIS AG

domiciliado(a) en Basel, Suiza

al doctor JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir si.

Revisado 202022.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-90627.

Fecha: 28 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 29 de noviembre de 1996,
del folio 88676 al folio 88681 del
libro de documento NQ 305, obra el
documento NQ 17.109 conferido por
PHARMACIA & UPJOHN COMPANY

_____ domiciliado(a) en Kalamazoo, Michigan,
E.U.A.

_____ al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o
JOSE ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUENAS RODRIGUEZ
y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir si.

Revisado 202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

43
60**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

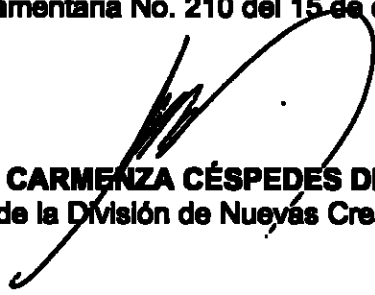
REFERENCIA:	Radicación No.	00-90627
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0678
	Folios	001

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

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 MAR. 2001.

202027/202022

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