



DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

1. Oposición a solicitud de:

- ☒ Patente de invención
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

Número de expediente: 11-177-200

Solicitante: EVANS-FREKE STEPHEN.

Apoderado: CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA.

Título de la Nueva Creación: PROCEDIMIENTO DE USO DEL FACTOR LIBERADOR DE CORTICOTROPINA PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER.

Gaceta: 648 de 16 de julio de 2012, No. de publicación 929

2. Datos del Opositor

☐ Persona Natural

☒ Persona Jurídica

LEGRAND S.A.

Nombre o denominación / Razón social completa

Documento de identificación: C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☒ Otro ☐Cuál _____

Número #860531602-2

Dirección Carrera 19 A #90-13 Piso 9. Ciudad Bogotá

Teléfono (571)5705507 Fax: _____ E-mail _____



Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado:

REYES VILLAMIZAR JOSE LUIS

Apellidos y Nombre

79'152.473

Documento de identificación

44655

T.P. No.

Dirección del representante

Cra 17 No. 88-23 Of.205

Dirección electrónica

info@reyes-abogados.com

No. Fax

621.25.42

Número telefónico

621.26.31

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación

6. Fundamentos de la oposición

Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000)

Justificación: VER ANEXO

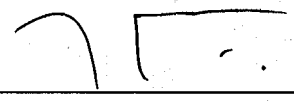
Prórroga: SI ☐ NO ☒

7. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la solicitud No. _____ Fecha: _____
- ☒ Poder, si fuera el caso con el que se acredita la representación.
- ☒ Pruebas de los fundamentos de la oposición
- ☒ Copias para traslado

8. Firma

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR



Nombre y apellidos

Firma
79.152.473 44655
C.C. T.P.

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente 11-177-200

TÍTULO SOLICITADO: PROCEDIMIENTO DE USO DEL FACTOR
LIBERADOR DE CORTICOTROPINA PARA EL
TRATAMIENTO DEL CANCER.

PUBLICACIÓN: Gaceta 648 de /07/2012, N° de publicación 929.

PRIORIDAD: US 61/220.055 de 24/06/2009

SOLICITANTE: EVANS-FREKE STEPHEN

APODERADO: CARLOS REINALDO OLARTE GARCIA

TRÁMITE: PRESENTACION DE OPOSICION

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **LEGRAND S.A.**, en ejercicio de lo dispuesto por el artículo 42 de la Decisión 486 de 2000, muy respetuosamente me permito formular la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **11-177-200**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **LEGRAND S.A.**, legítimo interés para remitir esta Información, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias, derivados y procesos que a nuestro juicio carecen de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales. De igual manera mis clientes están interesados, por su misma condición de industrias farmacéuticas, en evitar la concesión de privilegios de patente que incumplan los requisitos materiales de patentabilidad establecidos en las normas vigentes, y que supongan un riesgo para la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION

La solicitud colombiana en trámite **11-177-200** referida a composiciones farmacéuticas con CRF -factor liberador de corticotropina-, activas sobre el cáncer del ser humano, que son combinadas opcionalmente con un segundo agente inhibidor de angiogénesis como Bevacizumab o sunitib, no reúne los requisitos necesarios para otorgársele el privilegio de patente de invención, como se demuestra a través de los siguientes argumentos:

En primer lugar, es necesario resaltar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud colombiana en curso, específicamente en sus reivindicaciones 5 a 47, - dentro de las cuales obviamente hemos tenido en cuenta aquellas independientes 8, 20, 27 y 34- se encuentran dirigidas a métodos de tratamiento, sus dosis de administración y posteriores usos, lo cual, es inaceptable a la luz de la Decisión 486, y además, no están haciendo alusión a las características técnicas de una composición como tal, ya que éstas deberían definirse inequívocamente por sus componentes.

Sin perjuicio de lo anterior me permito hacer notar que aún si los usos o métodos terapéuticos fueran permitidos en nuestro medio, éstos deberían cumplir necesariamente con los requisitos materiales de patentabilidad, novedad, nivel Inventivo y Aplicación Industrial, cabe desde ahora anotar que el último resulta de imposible cumplimiento, en tanto la reproducción industrial del uso separado, combinado o secuencial de medicamentos para tratar ciertas patologías es del resorte de la profesión médica y no de las actividades industriales.

En otro aspecto, y esta vez refiriéndonos al nivel inventivo de la solicitud colombiana en trámite, procederemos a demostrar que existe un gran número de

documentos en los que se revela con anterioridad que ya existían composiciones que comprenden Factor liberador de corticotropina como ingrediente activo, y dentro de los cuales claramente se sugiere la posibilidad de que dicho factor sea combinados con otro fármaco, sobre todo con aquellos que posean efecto antitumoral similar o equivalente al demostrado por el CRF mediante diversos estudios; tales medicamentos de combinación podían ser antineoplásicos, antiproliferativos, quimioterápicos, radioterápicos, etc. que producen junto con el CRF un efecto sinérgico o aditivo, adicionalmente, tales documentos divulgan que éste compuesto (CRF) incluso, ya tenía antecedentes documentados previamente mediante los cuales se evidencia que existe sinergia del mismo con otros medicamentos para producir otro tipo de efectos aditivos, útiles por ejemplo como anti-edematoso. Veamos:

La reivindicación 1 de la solicitud colombiana en trámite pretende proteger lo siguiente:

1) Una composición que comprende CRF y un inhibidor de angiogénesis para uso en la prevención de la progresión del tumor en un sujeto humano que tiene cáncer.

Dicha composición se ve afectada por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

(D1) "Corticotropin acetate exhibits preclinical antitumor activity against the human glioma U87 xenograft" divulga un estudio en donde se comprueba el efecto antitumoral del Corticotropin acetato (formulación de CRF); en dicho estudio se utiliza un modelo humano contra el glioblastoma multiforme U87, encontrando que el Corticotropin acetato tiene una actividad antitumoral sorprendente en un glioma maligno administrándose como agente único, adicionalmente, demuestra que tienen actividad antiedema y sugiere que dicho compuesto además puede presentar una sinergia con agentes esteroides (abstract).

%9Conclusions: 1) corticotropin acetate has surprisingly been found to have antitumor activity in a human malignant glioma xenograft model (U87) when administered as a single agent; 2) survival in mice treated with corticotropin acetate was significantly increased vs that in controls and in those treated with dex, TMZ or BCNU alone. These findings indicate that corticotropin acetate demonstrates antitumor activity in addition to its previously documented anti-edema effects.

Citation Information: In: Proc Am Assoc Cancer Res; 2009 Apr 18-22; Denver, CO. Philadelphia (PA): AACR; 2009. Abstract nr 2326.

Como se puede evidenciar, el presente artículo presenta resultados en donde queda demostrada la inequívoca actividad antitumoral del CRF. Ésta actividad antitumoral presenta resultados que muestran ser mejores -hablando en términos de supervivencia- que cuando se administran solos medicamentos como dex, TMZ o BCNU y adicionalmente se puede corroborar aquí que previamente además habían sido documentados sus efectos anti-edematosos por lo cual producía efectos aditivos con un fármaco anti-edematoso esteroideal como "dex" (dexametasona).

(D2) ***"Methods of using corticotropin-releasing factor for the treatment of cancer"***: Enseña en el párrafo [0004] que el CRF como agente único tiene un efecto benéfico sorprendente en el tratamiento de tumores ya que previene su desarrollo o crecimiento y puede incluso reducir el tamaño, logrando de ésta manera un incremento en la tasa de supervivencia.

[0082] De ésta forma el presente documento provee métodos que comprenden administrar CRF en combinación con uno o más ingredientes activos y opcionalmente en combinación con terapia de radiación o cirugía. Dicha administración puede realizarse simultánea o secuencialmente por la misma ruta o por diferentes vías de administración, en donde el segundo ingrediente activo se administra intravenosamente o subcutáneamente [0083] tal como se reivindica en la solicitud colombiana en trámite (reivindicación 24, 25, 26).

[0084] En otro aspecto el documento proporciona métodos de tratamiento o manejo de malignidades hematológicas, los cuales comprenden administrar CRF en combinación con la terapia convencional, ya que el CRF provee efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra concomitantemente con medicamentos catalogados farmacológicamente como oncológicos, antineoplásicos, antiproliferativos, anticuerpos, quimioterápicos, radioterápicos, inmunoterápicos, antibióticos y esteroides (como dexametasona) entre otros.

La única diferencia de la solicitud colombiana en trámite con los anteriores documentos encontrados, es que dicha solicitud menciona específicamente al grupo farmacológico de los inhibidores de la angiogénesis como el agente acompañante del compuesto de CRF, pero dicha diferencia no concede un efecto técnico inesperado o un salto tecnológico excepcional ya que cualquier experto medianamente versado en la materia mediante el conocimiento del arte previo, teniendo en cuenta que el CRF tiene efectos altamente ventajosos sobre la inhibición del crecimiento tumoral y que además produce efectos sinérgicos o

5 7

aditivos con otros compuestos para el mismo efecto, haría una combinación de las sugerencias enseñadas por tales documentos llegando de tal manera a la propuesta de la solicitud colombiana en trámite y por ende solucionar fácil y de forma obvia el problema técnico.

Si bien la solicitud en trámite muestra el efecto técnico divulgado en cuanto a reducción tumoral y mejoramiento de los tratamientos mediante alguna cantidad considerable de estudios clínicos desarrollados y ejemplos de resultados logrados en tratamientos realizados utilizando las combinaciones de fármacos reivindicadas (ítems 7.2 y 7.3) e incluso utilizando el CRF como agente de tratamiento único, sería imposible determinar un efecto técnico demostrable ya que la descripción de la solicitud colombiana en trámite no presenta datos comparativos que evidencien la superioridad de las combinaciones específicas reivindicadas con respecto a otras similares y ya ampliamente conocidas en el medio para fármacos del mismo tipo.

En adición a lo expuesto, existen diversas anterioridades que sugieren y demuestran el uso de los compuestos específicos Bevacizumab y Sunitinib, los cuales son agentes antiangiogénicos ampliamente reconocidos con anterioridad y con actividad antitumor demostrada, tal como se pretende proteger en la reivindicación 2 de la solicitud colombiana en trámite. Veamos:

(D3) ***“Enhanced anti-tumor activity of NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, when administered in combination with bevacizumab in a mouse model of human colorectal tumors”*** Heather Persson, Ronald Wolff and Daniel D. von Hoff. 12-16 de abril de 2008.

Dicho documento se refiere a una actividad antitumoral mejorada mediante la combinación de **bevacizumab** con la terapia convencional para la reducción del tumor colorectal en humanos; teniendo en cuenta lo anterior, no habría cabida a nivel inventivo pues ya se conocía que era factible y aconsejable combinar bevacizumab con una monoterapia convencional de efectividad demostrada para lograr un efecto aditivo en cuanto a la reducción de tumores, tal y como reivindica en la solicitud colombiana en trámite, específicamente en su reivindicación 2.

97% for 46 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab were consistent with an additive effect. Additionally, statistically significant reductions in tumor were observed in the combination groups relative to the monotherapies. At Day 25, partial regressions were observed in 2/10 animals dosed at 23 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab, and in 8/10 animals dosed at 46 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab. NKTR-102 was well tolerated with minimal weight loss (<5%), no significant clinical observations, and no mortality observed.

Conclusions: NKTR-102 in combination with bevacizumab demonstrated greater anti-tumor activity than when administered as monotherapy in the HT29 colorectal mouse xenograft model. Tumor growth inhibition supports an additive effect of NKTR-102 at both 23 and 46 mg/kg when given in combination with bevacizumab.

El nivel inventivo de la solicitud en trámite se ve afectado ya que con el conocimiento previo (D1) de que el CRF tiene una excelente actividad antitumoral y que además tiene la característica de sinergizarse con otros fármacos para lograr efectos aditivos, sería obvio para una persona medianamente versada en la materia realizar la combinación de CRF con Bevacizumab (sugerido por D3) y así solucionar el problema técnico objetivo que presenta la solicitud colombiana en trámite, el cual recordemos es realizar una composición con efecto antitumoral mejorado mediante la combinación del CRF con un agente de demostrada eficacia antitumoral tal como lo es en este caso el bevacizumab, el cual y tal como consta en el título del artículo posee una actividad antitumoral mucho más alta cuando es combinado que cuando se administra sólo como monoterapia.

(D4) ***"The antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor (TKI) sunitinib has direct antitumor activity on renal and colorectal cancer cells in vitro at intratumoral concentrations achieved in mice"*** Kristy Gotink, Michelle Rudek et al. 18-22 de abril de 2009.

Dicho documento se refiere a la eficacia antitumoral del inhibidor de tirosina quinasa llamado sunitinib en el cáncer renal y colorectal. Queda demostrado en el arte previo, que el sunitinib tiene tanto actividad antiangiogénica como antitumoral citostática, por lo tanto al quedar corroborado que el compuesto antiangiogénico tiene directa actividad antitumoral citostática, la solicitud en sus reivindicaciones 1 y 2 carecería de todo indicio de nivel inventivo dado que al conocer que el CRF tienen efectos aditivos y sinérgicos con otros fármacos, un experto medianamente versado en la materia mediante todos los conocimientos previamente sugeridos y lo revelado por D4, fácilmente combinaría sunitinib con el CRF para lograr la solución al problema técnico de la presente solicitud colombiana en trámite.

Conclusion: We show that RCC and CRC cancer cell lines are sensitive to sunitinib treatment at *in vivo* relevant intratumoral drug concentrations. Continuous exposure did not induce drug resistance so far, but significant biological changes including multinuclearity and reduced clonogenic capacity were found that requires further exploration. Our findings indicate that sunitinib, apart from its antiangiogenic activity, has direct cytostatic antitumor activity. Additional studies are warranted to get more insight in the mechanism of resistance in order to improve clinical benefit from antiangiogenic TKIs.

Citation Information: In Proc Am Assoc Cancer Res; 2009 Apr 18-22; Denver, CO. Philadelphia (PA): AACR; 2009. Abstract nr 150.

En adición a todo lo previamente descrito, encontramos que:

(D5) WO 2009/027844 ***“CRF CONJUGATES WITH EXTENDED HALF LIVES”***
25-05-2007.

Revela que los conjugados de CRF fueron modificados para incluir la forma de protegerlos contra la degradación y prolongar su vida media de forma que incluso ha quedado reducida la frecuencia de administración en el tratamiento con éstos fármacos.

Además, en el párrafo [0085] repite el hecho de que los conjugados de CRF pueden ser co-administrados con otro principio activo, lo que ya ampliamente se conocía en el estado de la técnica, en este caso incluyen los esteroides para lograr un mejorado efecto anti-edematoso. En el párrafo [00102] menciona que los agentes adicionales que pueden ser co-administrados con los CRF incluyen los anti-neoplásicos, anti-proliferativos, anti-micóticos inhibidores de quinasa, etc y en el párrafo [00103] describe además, la administración en conjunto con radioterapia, quimioterapia, fotodinamia, cirugía e inmunoterapia.

Por lo tanto una vez más se corroboran los efectos sinérgicos de los CRF con fármacos útiles para el tratamiento del cáncer y reducción de los tumores, de tal forma que no es inventivo combinar CRF con antiangiogénicos tales como los que se reivindican en la solicitud colombiana en trámite, bevacizumab y sunitinib.

(D6) WO 95/12416 ***“TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS”*** 11-05-1995.

Este documento de 1995 revela la forma de reducir los episodios agudos inflamatorios en artritis crónica mediante CRF y sugiere los beneficios de suministrar dicho principio activo a los pacientes en conjunto con otros medicamentos en otros tratamientos (pág 4, ln 29-30).

Resumiendo, la solicitud colombiana en trámite incumple con los requisitos fundamentales para otorgársele el privilegio de patente de invención, primero, porque pretende atribuirse exclusividad sobre un “método de tratamiento”, segundo, porque la composición de la reivindicación independiente carece de cualquier indicio de nivel inventivo a la luz de lo revelado en el estado de la técnica, inclusive dentro de un mismo documento, debido a que ya se conocía que los compuestos CRF producen efectos sinérgicos o aditivos con otros similares,

por lo cual un experto medianamente versado en la materia que pretenda lograr efectos contundentes en el tratamiento del cáncer e inhibir el crecimiento tumoral mediante una composición mejorada, de inmediato pensaría en combinar compuestos que cumpliesen las mismas funciones y que posean propiedades aditivas tales como los antiangiogénicos con el CRF e incluso con los específicamente señalados en la reivindicación 2, bevacizumab o malato de sunitinib, puesto que con las enseñanzas del arte previo, señala que dichos compuestos son útiles para el tratamiento tumoral, pueden combinarse con otros agentes con el fin de sinergizar su acción y pueden ser co-administrados para inducir efectividad en la reducción y/o crecimiento de tumores. Por lo tanto el problema técnico objetivo que ha señalado la solicitud colombiana en trámite, el cual era un tratamiento mejorado para los tumores sólidos, podía ser solucionado de forma obvia con el conocimiento del estado de la técnica ampliamente divulgado desde muchos años atrás.

Así las cosas, y con fundamento en los argumentos expuestos a lo largo del presente escrito, respetuosamente reitero la solicitud para que su despacho se abstenga de conceder el privilegio de patente solicitado, y ordene en consecuencia el archivo del expediente respectivo.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 20 literal d de (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- El artículo: "*corticoreslin acetate exhibits preclinical antitumor activity against the human glioma U87 xenograft*". Robert Ryan, Maxim Moroz, Tatiana Beresten, Stephen Evans-Freke, Idoia Gamez, Victoria Hines and Ronald Blasberg. 18-22 de abril 2009. Abstract.
- La publicación internacional WO 2009/134396 "*Methods of using corticotropin-releasing factor for the treatment of cancer*". 05-11-2009. págs 22 y 25.

- El artículo: *"Enhanced anti-tumor activity of NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, when administered in combination with bevacizumab in a mouse model of human colorectal tumors"*. Heather Persson, Rnald Wolff y Daniel D. Von Hoff. 12-16 de abril de 2008. abstract.
- El artículo: *"The antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor (TKI) sunitinib has direct antitumor activity on renal and colorectal cancer cells in vitro at intratumoral concentrations achieved in mice"*. Kristy Gotink, Michelle Rudek at al. 18-22 de abril de 2009. abstract.
- La publicación internacional WO 2009/027844 *"CRF conjugates with extended half lives"* 25-05-2007. págs 20 y 23.
- La publicación internacional WO 95/12416 *"treatment for rheumatoid arthritis"* 11-05-1995. pág 4.

VI. ANEXOS

Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de LEGRAND S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Copia para correr traslado al solicitante.
5. El mencionado en el acápite de pruebas.

VII. NOTIFICACIONES

El suscrito y mi poderdante las recibiremos en la secretaría de su Despacho, o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79'152.473 de Usaqué

T.P.A. 44.655 del C.S.J.

Abstract #2326: Corticorelin acetate exhibits preclinical antitumor activity against the human glioma U87 xenograft

Robert Ryan, Maxim Moroz, Tatiana Beresten, Stephen Evans-Freke, Idoia Gamez, Victoria Hines and Ronald Blasberg

Celtic Pharma, New York, NY; Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Abstract

Corticorelin acetate is a synthetic peptide formulation of corticotropin-releasing factor (CRF). It is currently undergoing clinical trials as a treatment for the symptoms associated with peritumoral edema in patients with primary or metastatic cerebral tumors. In this study we investigated its antitumor effect in a human glioma xenograft model. While previous cell-based assays and animal models have examined the effects of CRF on edema and proliferation of tumor cells, this is the first model to examine antitumor activity of corticorelin acetate in human tumors.

%9Using the high-grade glioblastoma multiforme (GBM) U87 cell line transduced with a constitutively expressed firefly luciferase reporter, 5 x 10(4) cells were implanted into mice cerebra, and the effects of experimental agents on tumor growth evaluated. Two studies were performed. In Study 1, mice were treated for 7 weeks with: intraperitoneal (ip) temozolomide (TMZ) 40 mg/kg qd for 5 days (+ 2 days' rest); ip bis-chloro-ethylnitrosourea (BCNU) 20 mg/kg qd for 5 days (+ 2 days' rest); subcutaneous (sc) corticorelin acetate 0.03 or 0.1 mg/kg bid; sc dexamethasone (dex) 0.3 or 1 mg/kg qd; or no treatment (control). Treatment with corticorelin acetate and dex began on Day 14, and TMZ and BCNU on Day 18. In Study 2, mice received corticorelin acetate and/or TMZ using the same schedule, but treatment started on Day 14. In both studies antitumor effects were evaluated with bioluminescence imaging (BLI) and survival analysis (Kaplan-Meier).

%9In Study 1, comparing treatment vs control, TMZ produced a 47% increase in life span (ILS) with 1 of 5 mice surviving to the end of the study (Day 146). BCNU was inactive in this model (17% ILS), as was dex (ILS: 0.3 mg/kg 0%; 1 mg/kg 27%). Corticorelin acetate produced 3 of 4 long-term survivors (LTS) following treatment with the high dose; the low dose led to a 104% ILS. In Study 2, TMZ caused a 66% ILS and both doses of corticorelin acetate yielded 3 of 5 LTS (terminated on Day 153). BCNU and dex were not reevaluated in Study 2. The combination of TMZ + low-dose corticorelin acetate produced a 61% ILS (and 2 of 5 LTS), which was significantly different vs control, but not different vs TMZ alone. The high-dose corticorelin acetate + TMZ group faired slightly less well: 43% ILS and 2 of 5 LTS. BLI data from both studies suggested a direct effect of corticorelin acetate on tumor growth and/or regression of the U87 tumor, which continued even after treatment was discontinued.

%9Conclusions: 1) corticorelin acetate has surprisingly been found to have antitumor activity in a human malignant glioma xenograft model (U87) when administered as a single agent; 2) survival in mice treated with corticorelin acetate was significantly increased vs that in controls and in those treated with dex, TMZ or BCNU alone. These findings indicate that corticorelin acetate demonstrates antitumor activity in addition to its previously documented anti-edema effects.

Citation Information: In: Proc Am Assoc Cancer Res; 2009 Apr 18-22; Denver, CO. Philadelphia (PA): AACR; 2009. Abstract nr 2326.

Google Scholar

[Articles by Ryan, R.](#)
[Articles by Blasberg, R.](#)

PubMed

[Articles by Ryan, R.](#)
[Articles by Blasberg, R.](#)

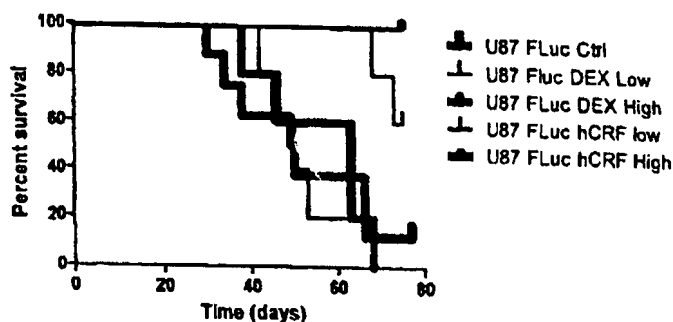


- (51) International Patent Classification:
A61K 38/22 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/002645
- (22) International Filing Date:
30 April 2009 (30.04.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/049,292 30 April 2008 (30.04.2008) US
61/094,806 5 September 2008 (05.09.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): NEU-TRON ROW; Canon's Court, 22 Victoria Street, HM12 Hamilton (BM).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): EVANS-FREKE, Stephen [IE/US]; 91 Lookout Road, Tuxedo Park, NY 10987 (US).
- (74) Agents: BENN, Jacqueline et al.; Jones Day, 222 East 41st Street, New York, NY 10017-6702 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published: — without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHODS OF USING CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR FOR THE TREATMENT OF CANCER

FIGURE 1

U87FLuc :control, DEX and hCRF Kaplan-Meier survival curves



(57) Abstract: Provided herein is a method for treating cancer in a human by administering a high dose of corticotropin-releasing factor (CRF) for a period of time exceeding 3 days.

WO 2009/134396 A2

[0081] In certain embodiments, the second active agent is etoposide, daunomycin, actinomycin D, mitomycin C, cisplatin, carboplatin, premetrexed, methotrexate, Ara-C, 5-Fu, wortmannin, gemcitabin, geldanamycin or a combination thereof.

6.5 COMBINATION THERAPY WITH A SECOND ACTIVE AGENT

[0082] In certain embodiments, the methods provided herein comprise administering CRF in combination with one or more second active agents, and optionally in combination with radiation therapy or surgery. The administration of CRF and the second active agents to a patient can occur simultaneously or sequentially by the same or different routes of administration. The suitability of a particular route of administration employed for a particular active agent will depend on the active agent itself (*e.g.*, whether it can be administered orally without decomposing prior to entering the blood stream) and the disease being treated. Recommended routes of administration for the second active agents are known to those of ordinary skill in the art. *See, e.g., Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56th ed., 2002).

[0083] In one embodiment, the second active agent is administered intravenously or subcutaneously and once or twice daily in an amount of from about 1 to about 1,000 mg, from about 5 to about 500 mg, from about 10 to about 375 mg, or from about 50 to about 200 mg. In certain embodiments, the second active agent is rituximab, oblimersen (GENASENSE®), GM-CSF, G-CSF, EPO, taxotere, irinotecan, dacarbazine, transretinoic acid, topotecan, pentoxifylline, ciprofloxacin, dexamethasone, vincristine, doxorubicin, COX-2 inhibitor, IL2, IL8, IL18, IFN, Ara-C, vinorelbine, or a combination thereof. In certain embodiments, the second active agent is etoposide, daunomycin, actinomycin D, mitomycin C, cisplatin, carboplatin, premetrexed, methotrexate, Ara-C, 5-Fu, wortmannin, geldanamycin, gemcitabin, or a combination thereof.

[0084] In another embodiment, provided herein are methods of treating or managing hematologic malignancies, which comprise administering CRF in conjunction with (*e.g.*, before, during or after) conventional therapy including, but not limited to, surgery, immunotherapy, biological therapy, radiation therapy, or other non-drug based therapy presently used to treat or manage cancer. Without being limited by theory, it is believed that CRF may provide additive or synergistic effects when given concurrently with conventional therapy.

toxicity occurs. If the dose was not escalated at cycle 2, escalation should not be done in subsequent cycles.

[0094] In certain embodiments, the daily dose of temozolomide is adjusted according to neutrophil and platelet counts.

[0095] In another embodiment, the methods provided herein comprise: a) administering to a patient in need thereof, a dose of about 1 mg to 20 mg of CRF and b) administering a therapeutically effective amount of a supportive care agent.

[0096] The term "the supportive care agent" refers to any substance that treats, prevents or manages an adverse effect from CRF treatment.

[0097] The supportive care agent is any substance that treats, prevents or manages an adverse effect from CRF treatment and is administered according to the appropriate dosing regimen for that substance. For example, different supportive care agents for treating nausea have different dosing regimens. While some are administered prophylactically, others are co-administered with CRF while still others are administered after the administration of CRF. Illustrative examples of supportive care agents their doses and dosing regimens are found in The Physician's Desk Reference.

6.6 PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE FORMS

[0098] The methods provided herein use pharmaceutical compositions containing CRF and pharmaceutically acceptable carriers, such as diluents or adjuvants, or in combination with other active ingredient, such as another anti-cancer agent. In clinical practice CRF may be administered by any conventional route, including, but not limited to, orally, parenterally, rectally or by inhalation (e.g. in the form of aerosols). In one embodiment, CRF is administered by a subcutaneous injection. In another embodiment, CRF is administered by IV injection.

[0099] In one embodiment, the methods provided herein use pharmaceutical compositions containing corticorelin acetate as the active ingredient to be administered in accordance with the methods described herein. The corticorelin acetate may be formulated with a pharmaceutically acceptable carrier. The pharmaceutical formulations of the present disclosure can take the form of solutions, suspensions, emulsions that include corticorelin acetate, and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier. In certain embodiments, the pharmaceutical formulations of the present disclosure are formulated for subcutaneous bolus injection.

Topoisomerase I and II Targeting Agents: Poster Presentations - Proffered Abstracts

Abstract #766

Enhanced anti-tumor activity of NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, when administered in combination with bevacizumab in a mouse model of human colorectal tumors

Heather Persson, Ronald Wolff and Daniel D. Von Hoff

Nektar Therapeutics, San Carlos, CA, The Translational Genomics Research Institute, Phoenix, AZ

Purpose: NKTR-102, a novel PEGylated-irinotecan, is currently in Phase 2 clinical development as a second-line colorectal cancer therapy. Prior non-clinical studies demonstrate that adding a PEG moiety to irinotecan results in sustained tumor growth inhibition that is associated with an increase in SN38 exposure secondary to extended disposition and metabolism of NKTR-102. The purpose of this study was to evaluate the anti-tumor activity of NKTR-102 when administered in combination with bevacizumab in a mouse model of human colorectal tumors.

Methods: Athymic female nude mice were inoculated subcutaneously with HT29 human colorectal tumor cells, which are inherently resistant to irinotecan. Upon development of measurable tumors, mice were dosed with NKTR-102, bevacizumab, a combination of the two, or a vehicle control. Mice received either 23 or 46 mg/kg irinotecan-equivalent doses of NKTR-102 intravenously on Days 1, 7, and 14. Bevacizumab doses of 20 µg were administered intraperitoneally on Days 1 and 14. The vehicle control was dosed on the same schedule as NKTR-102. Tumor and body weights were measured twice weekly. Clinical observations recorded overall animal health and mortality.

Results: NKTR-102 monotherapy produced significant delays in tumor growth relative to vehicle control (p<0.05) with Day 25 tumor growth inhibition (TGI) values of 52% and 92% for the 23 and 46 mg/kg doses of NKTR-102, respectively. At 46 mg/kg, NKTR-102 resulted in a partial regression in 2/10 animals at day 25, with a complete regression in 1/10 at Day 43. Bevacizumab monotherapy was associated with a TGI of 52% at day 25, with no regressions. Day 25 TGI values of 76% for 23 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab and 97% for 46 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab were consistent with an additive effect. Additionally, statistically significant reductions in tumor were observed in the combination groups relative to the monotherapies. At Day 25, partial regressions were observed in 2/10 animals dosed at 23 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab, and in 8/10 animals dosed at 46 mg/kg NKTR-102 + bevacizumab. NKTR-102 was well tolerated with minimal weight loss (<5%), no significant clinical observations, and no mortality observed.

Conclusions: NKTR-102 in combination with bevacizumab demonstrated greater anti-tumor activity than when administered as monotherapy in the HT29 colorectal mouse xenograft model. Tumor growth inhibition supports an additive effect of NKTR-102 at both 23 and 46 mg/kg when given in combination with bevacizumab.

This Article

Services

- ▶ [Similar articles in this journal](#)
- ▶ [Download to citation manager](#)

Google Scholar

- ▶ [Articles by Persson, H.](#)
- ▶ [Articles by Von Hoff, D. D.](#)

PubMed

- ▶ [Articles by Persson, H.](#)
- ▶ [Articles by Von Hoff, D. D.](#)

Abstract #150: The antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor (TKI) sunitinib has direct antitumor activity on renal and colorectal cancer cells *in vitro* at intratumoral concentrations achieved in mice

Kristy Gotink, Michelle Rudek, Henk Broxterman, Janneke Jaspers, Hans Hammers, Godefridus Peters, Roberto Pili and Henk Verheul

VU University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; Johns Hopkins University, Baltimore, MD

Abstract

Background: Antiangiogenic TKIs, such as sunitinib, have shown clinical efficacy. Treatment with antiangiogenic TKIs is hampered by resistance, but the underlying mechanisms of resistance are poorly understood. We previously reported that tumor cells that were sampled from a metastasis of a patient with renal cell cancer (RCC) with progressive disease on sunitinib treatment, regained sensitivity after multiple passages *in vitro* and *in vivo*. Based on this finding, we hypothesized that sunitinib can induce acquired resistance of cancer cells. **Methods:** We first determined sensitivity to sunitinib of RCC cell lines (786-0, C2, RCC111 and 118) and colorectal cancer (CRC) cell lines (HT29, HCT116 and DLD1) by proliferation (MTT) assays and clonogenic assays *in vitro*. To verify whether *in vitro* sensitivity is achieved at drug levels reached in tumors *in vivo*, intratumoral sunitinib concentrations were determined in mice with RCC tumors treated with therapeutic doses of sunitinib. Subsequently, we aimed to induce resistance of sensitive cancer cells *in vitro* by continuous exposure to increasing concentrations of sunitinib. Morphological and biological changes in tumor cells that were continuously exposed to sunitinib were studied by immunofluorescent staining against β -actin, nuclear staining and flow cytometry studies. **Results:** Both RCC and CRC cell lines were sensitive to sunitinib. The concentrations of sunitinib that inhibited proliferation and clone formation for 50% (IC50 concentrations) varied between 1.5 μ M and 7 μ M sunitinib. These IC50 concentrations were in the same range as intratumoral concentrations of sunitinib in mice that were treated with sunitinib (mean = 9.5 μ M, n= 5 tumors, range 6.6-11.8 μ M). Continuous exposure of RCC and CRC cell lines *in vitro* did not yet result in drug resistance as determined by proliferation and clonogenic assays after 10-12 months of treatment at concentrations up to 10 μ M. However, these continuous drug exposures caused morphological and biological changes compared with parental cell lines, including a reduced clonogenic capacity of 50 to 80%, increased cell size and multinuclearity and a decreased expression of stem cell markers including CD44 and CD166. **Conclusion:** We show that RCC and CRC cancer cell lines are sensitive to sunitinib treatment at *in vivo* relevant intratumoral drug concentrations. Continuous exposure did not induce drug resistance so far, but significant biological changes including multinuclearity and reduced clonogenic capacity were found that requires further exploration. Our findings indicate that sunitinib, apart from its antiangiogenic activity, has direct cytostatic antitumor activity. Additional studies are warranted to get more insight in the mechanism of resistance in order to improve clinical benefit from antiangiogenic TKIs.

Citation Information: In: Proc Am Assoc Cancer Res; 2009 Apr 18-22; Denver, CO. Philadelphia (PA): AACR; 2009. Abstract nr 150.

Articles by Gotink, K.

Articles by Verheul, H.

PubMed

Articles by Gotink, K.

Articles by Verheul, H.

18

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
5 March 2009 (05.03.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/027844 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61P 7/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2008/003167

(22) International Filing Date: 27 May 2008 (27.05.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/931,786 25 May 2007 (25.05.2007) US

(71) Applicant (for all designated States except US): CELTIC
PHARMA MANAGEMENT L.P.; Wessex House, 45
Reid Street, 4th Floor, Hamilton, HM 12 (BM).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): HENRY, William
[GB/GB]; No. 1 Kemps Piece, High Street, Haddenham
County Bucks HP178LA (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE,
EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN,
MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,
PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV,
SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report
- the filing date of the international application is within two
months from the date of expiration of the priority period



WO 2009/027844 A2

(54) Title: CRF CONJUGATES WITH EXTENDED HALF-LIVES

Human/Rat CRF SEEPPISLDLTFHLLREVLEMARAEQLAQQAHSNRKLMEII
Ovine CRF SQEPPISLDLTFHLLREVLEMTKADQLAQQAHSNRKLDDIA

FIG. 1

(57) Abstract: The present invention relates to conjugates of CRF that have been modified to include a moiety that protects CRF from degradation and prolongs the half-life of CRF. The CRF conjugates of the invention have an increased half-life which results in a dose-sparing effect and less frequent administration

[0083] The present invention is also directed to methods of treating edema. The methods described herein include methods of treating edema comprising administering to a patient in need thereof a pharmaceutical composition comprising a CRF conjugate. In certain embodiments the CRF conjugate is CRF chemically modified with polyethylene glycol.

[0084] The present invention is also directed to methods of treating brain edema comprising administering CRF conjugate, wherein the conjugate is administered in a treatment regimen as a steroid sparing agent facilitating steroid taper.

[0085] In certain embodiments the methods described herein include methods for managing brain edema in a patient in need thereof comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a CRF conjugate and a steroid, wherein said method provides a steroid sparing effect. The CRF conjugates described here can be co-administered with any steroid including glucocorticoids, which are a class of steroid hormones characterized by an ability to bind with the cortisol receptor. Glucocorticoids steroids include hydrocortisone, cortisone acetate, prednisone, prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, beclometasone, fludrocortisone acetate, aldosterone and deoxycorticosterone acetate.

[0086] In other embodiments, the methods described herein include methods for treating brain edema comprising a treatment regimen comprising administering to in a patient in need thereof a steroid in combination with a CRF conjugate, whereby total exposure to the steroid is reduced by the administration of the CRF conjugate.

[0087] The present invention also includes methods for providing replacement therapy for steroid therapy in a subject receiving such therapy, said method comprising administration of a steroid-sparing amount of CRF conjugate.

[0088] The total daily dose of the CRF conjugates described herein, such as CRF chemically modified with polyethylene glycol, can range from 1 μ g to 10 mg. In certain embodiments the total daily dose of CRF conjugate can be 0.1 mg to 5 mg, or 0.3 mg to 2 mg. For example, the total daily dose of CRF chemically modified with polyethylene glycol can be about 0.3 mg, about 0.5 mg, about 1 mg, about 2 mg, about 4 mg or about 5 mg. The CRF conjugate can be administered once a day or multiple times a day until the desired daily dose of the CRF conjugate is reached. For example, 0.5 mg or 1.0 mg of a CRF conjugate can be administered 4 time a day to achieve a total daily dose of 2 mg or 4 mg of the CRF conjugate.

[0089] Examples of routes of administration of the CRF conjugate include parenteral routes such as, but not limited to, intradermal, subcutaneous, and intramuscular injections,

combination with the CRF conjugate, improve the conjugate's effect on edema or wherein the CRF conjugate can improve the effect of the additional therapeutic agent on the edema.

[00100] Suitable additional therapeutic agents include anti-inflammatory agents such as, but not limited to, corticosteroids. Corticosteroids include glucocorticoids and mineralocorticoids such as alclometasone, aldosterone, amcinonide, beclometasone, betamethasone, budesonide, ciclesonide, clobetasol, clobetasone, clocortolone, cloprednol, cortisone, cortivazol, deflazacort, deoxycorticosterone, desonide, desoximetasone, desoxycortone, dexamethasone, diflorasone, diflucortolone, difluprednate, fluclorolone, fludrocortisone, fludroxycortide, flumetasone, flunisolide, fluocinolone acetonide, fluocinonide, fluocortin, fluocortolone, fluorometholone, fluperolone, fluprednidene, fluticasone, formocortal, halcinonide, halometasone, hydrocortisone/cortisol, hydrocortisone aceponate, hydrocortisone buteprate, hydrocortisone butyrate, loteprednol, medrysone, meprednisone, methylprednisolone, methylprednisolone aceponate, mometasone furoate, paramethasone, prednicarbate, prednisone, prednisolone, prednylidene, rimexolone, tixocortol, triamcinolone, ulobetasol or combinations thereof.

[00101] Suitable additional agents also include diuretics such as loop diuretics, osmotic diuretics proximal diuretics, distal convoluted tubule diuretics and cortical collecting tubule diuretics. For example, suitable diuretics include, but are not limited to, glucose, mannitol, bumetanide, ethacrynic acid, furosemide, torsemide, amiloride, spironolactone, triamterene, bendroflumethiazide, hydrochlorothiazide, acetazolamide, dorzolamide, Phosphodiesterase, chlorthalidone, caffeine, metolazone or a combination thereof.

[00102] Additional agents that can be co-administered with the CRF conjugate include anti-neoplastic, anti-proliferative, anti-miotic agents such as paclitaxel, 5-fluorouracil, cisplatin, vinblastine, vincristine, epothilones, methotrexate, azathioprine, adriamycin and mutamycin; endostatin, angiostatin and thymidine kinase inhibitors, cladribine, taxol and its analogs or derivatives, paclitaxel as well as its derivatives, analogs or paclitaxel bound to proteins.

[00103] Additionally, the CRF conjugates described herein can be co-administered with other anti-cancer treatments such as, radiotherapy, chemotherapy, photodynamic therapy, surgery or other immunotherapy.

[00104] The CRF conjugate and the additional therapeutic agent can be administered sequentially or simultaneously. If administered sequentially, the order of administration is flexible. For instance, the CRF conjugate can be administered prior to administration of the

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 49/00, G01N 31/00		A1	(11) International Publication Number: WO 95/12416
			(43) International Publication Date: 11 May 1995 (11.05.95)
(21) International Application Number: PCT/US94/12621			(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).
(22) International Filing Date: 2 November 1994 (02.11.94)			
(30) Priority Data: 08/146,520 2 November 1993 (02.11.93) US			
(71) Applicant: NEUROBIOLOGICAL TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 1440 Regatta Boulevard, Richmond, CA 94804 (US).			
(72) Inventor: BRAUDE, Irwin, A.; 840 South Regatta Drive, Vallejo, CA 94591 (US).			
(74) Agents: SIEBERT, J., Suzanne et al.; Majestic, Parsons, Siebert, & Hsue, Four Embarcadero Center, Suite 1450, San Francisco, CA 94111-4121 (US).			Published <i>With international search report.</i>
(54) Title: TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITIS			
(57) Abstract Administration of corticotropin-releasing factor to patients suffering from one of the chronic inflammatory arthritides, such as rheumatoid arthritis, reduces episodic acute inflammatory responses to the chronic disease. Doses of administered CRF in accordance with the invention give anti-inflammatory results in a dose responsive manner even in well-established disease.			

TREATMENT FOR RHEUMATOID ARTHRITISField of the Invention

5 This invention generally relates to a method of treating a patient suffering from a chronic inflammatory arthritides, and more particularly to the use of corticotropin-releasing factor or its analogs in reducing swelling during episodic acute responses of chronic inflammatory conditions.

10 Background of the Invention

Among the diseases that plague humans are the chronic inflammatory arthritides, which include rheumatoid arthritis, Reiters Syndrome, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease. Of
15 these, rheumatoid arthritis is the cause of an estimated about 33,000 deaths in the United States each year. As yet, there is no cure for the disease, and the cause is uncertain. Rheumatoid arthritis sufferers periodically experience flare-ups, or episodic acute responses, of
20 from a week up to a month of duration.

Steinman, "Autoimmune Disease," *Scientific American*, pp. 107-114 (September 1993) discusses several possible new approaches to treating an autoimmune disease, such as rheumatoid arthritis. In one, decoys
25 are being designed to fit into the HLA (human lymphocyte antigen) cleft in an attempt to turn off T cells. In another, a monoclonal antibody that binds with tumor necrosis factor appears to increase joint mobility and reduce the stiffness associated with rheumatoid

arthritis. However, these possible new approaches are as yet not therapeutically established as to efficacy.

Assisting in the search for treatments is the fact that animal models have been developed using arthritis-susceptible rat strains. Among other possible abnormalities, the "Lewis" arthritis-susceptible rats have a deficient hypothalamic CRF response to various stimuli so that researchers can experimentally induce inflammatory arthritis and some other autoimmune diseases. In the Piebald-Viral-Glaxo ("PVG") rat model, unlike the Lewis strain rat, the animals do not appear to have a hypothalmo-pituitary-adrenal ("HPA") axis defect, but are nevertheless susceptible to arthritis.

U.S. Patent 5,006,330, issued April 9, 1991, inventors Sternberg et al., describes use of the Lewis rat animal model in which the experimental animals developed an arthritis which mimics human rheumatoid arthritis in response to exposure to Group A streptococcal cell wall fragments. Sternberg et al. teach use of the model for testing the susceptibility of mammals to inflammatory diseases. Sternberg et al. describe measuring "CRH" (corticotropin-releasing hormone) after injections of various agents. CRH is an alternative term for corticotropin-releasing factor (hereinafter "CRF"), which is a 41 amino acid neuropeptide that is present in brain and the peripheral nerve endings, and stimulates ACTH release from pituitary cells in brain and such diverse peripheral locations as nerve endings and leukocytes. Sternberg et al. also describe injections of CRH followed by measurements of ACTH and corticosterone.

Antibodies directed against CRF have been reported to partially abrogate the inflammatory response, which has led various researchers to believe that CRF is a pro-inflammatory agent. Karalis et al., "Autocrine or paracrine Inflammatory Actions of

Corticotropin-Releasing Hormone in Vivo," *Science*, 254, 421-423 (1991).

U.S. Patent 4,489,163, inventors Rivier et al., issued December 18, 1984, discloses rat CRF and its
5 analogs. Human CRF has the same sequence as rat CRF. There are a number of analogs of CRF known to the art. U.S. Patent 4,415,558, inventors Vale, Jr. et al., issued November 15, 1983, discloses the synthesis of sheep CRF, analogs, and isolation of the oCRF from ovine
10 hypothalamic extracts. The synthetic oCRF was found to lower blood pressure.

A generally similar peptide, sauvagine, was described in *Regulatory Peptides*, 2, pp. 1-13 (1981). Sauvagine is a 40 amino acid peptide and has been
15 reported to have biological activity in lowering blood pressure in mammals and stimulating the secretion of ACTH and β -endorphin.

U.S. Patent 4,528,189, inventors Lederis et al., issued July 9, 1985, and U.S. Patent 4,533,654,
20 inventors Lederis et al., issued August 6, 1985, disclose peptides similar to the rat and sheep CRF and analogs thereof, and found this white sucker and carp urotensin respectively to stimulate ACTH and to lower blood pressure. The CRF-related peptide, white sucker
25 urotensin, has an amino acid sequence the same as the carp urotensin, except the amino acid at the 24 position is Isoleucine and the amino acid at the 27 position is Glutamic Acid.

Ling et al., *BBRC*, 122, pp. 1218-1224 (1984),
30 disclose the structure of goat CRF, which is the same as that for sheep CRF. Esch et al., *BBRC*, 122, pp. 899-905 (1984), disclose the structure of bovine CRF which differs from sheep and goat CRF only by one amino acid residue (number 33 which is Asparagine rather than the
35 number 33 Serine of goat and sheep CRF). Porcine CRF has been isolated and characterized by Patthy et al.,

Proc. Natl. Acad. Sci., 82, pp. 8762-8766 (1985). Por-
cine CRF shares a common amino acid sequence (residues
1-39) with rat/human CRF and differs from these only in
position 40 and 41. Residue 40 can be either asparagine
5 or isoleucine and residue 41 is phenylalanine-amide.

U.S. Patent 4,801,612, inventor Wei, issued
January 31, 1989, discloses the use of inhibiting an
inflammatory response (acute) in the skin or mucosal
membranes of a patient by administering Corticotropin-
10 Releasing Factor, or its analogs, and U.S. Patent
5,137,871, issued August 11, 1992, inventor Wei,
describes the use of CRF (or a salt or analog thereof)
in treating a patient for injury to or disease of the
brain, nervous system, or musculature in which edema is
15 a factor.

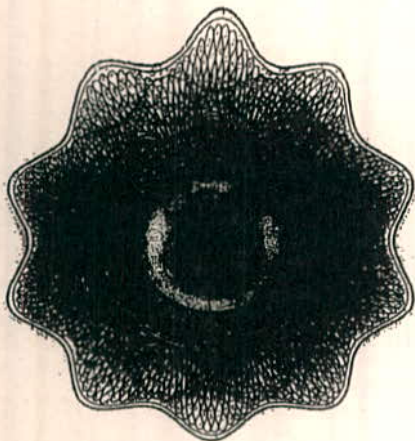
Summary of the Invention

Administration of corticotropin-releasing
factor to patients suffering from one of the chronic
inflammatory arthritides, such as rheumatoid arthritis,
20 reduces episodic acute inflammatory responses to the
disease. Doses of CRF in accordance with the invention
give anti-inflammatory results in a dose responsive
manner even in well-established disease. Thus, practice
of the invention provides a therapeutic treatment for
25 these unremitting diseases that are refractory to
current therapies.

Therapeutic treatment in accordance with the
invention will be under the supervision of a health care
professional, usually a physician, and may be in
30 conjunction with other drugs and treatments. Because
anti-inflammatory effects and other ameliorating results
are experienced within several days when treating
episodic acute inflammatory responses that typically
would otherwise last for one week up to months, patients
35 receive effective relief of uncomfortable or even

AA

33996838



ESCRITURA PUBLICA NUMERO .. 07
 CERO SETECIENTOS TREINTA Y SIETE
 DE FECHA: VEINTISEIS (26) DE MARZO
 AÑO DOS MIL OCHO (2.008)
 OTORGADA EN LA NOTARIA TREINTA
 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.

SANDRA ESPERANZA PEREZ
 SECRETARIA DE CORPUS
 Decreto 13 de 1999

CODIGO NOTARIA: 1100100030

CONTRATO: PODER GENERAL

DE: LABORATORIOS LEGRAND S.A. -----NIT. 860531602-2

A: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR -----C.C.No. 79.152.473

T.P.A. 44.655 C.S.J.

JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR -----C.C.No. 80419709

T.P.A. 92189 C.S.J.

En la ciudad de Bogotá, Distrito Capital, Departamento de Cundinamarca, Republica de Colombia, EN LA NOTARIA TREINTA (30) DEL CIRCULO DE BOGOTA, DISTRITO CAPITAL, CUYO NOTARIO TITULAR es CESAR NEGRET MOSQUERA, a los veintiséis (26) días del mes de Marzo del año dos mil ocho (2.008)-----

Compareció: (con minuta escrita) GUILLERMO ALFREDO PARDO BARRERA, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de la firma y manifestó:-----

PRIMERO: Que debidamente facultado, obra en calidad de gerente en nombre y representación de LABORATORIOS LEGRAND S.A., sociedad comercial organizada y existente conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Bogotá D.C., constituida mediante escritura pública No. mil setecientos treinta y tres (1733) de la Notaria Décima (10) del Circulo de Bogotá, de fecha veintinueve (29) de mayo de mil novecientos ochenta y seis (1986), reformada en distintas oportunidades según consta en el certificado de existencia y representación legal expedido por la Cámara de Comercio de Bogotá que se anexa a este

Notaria 45

DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C.

DA FE que esta reproducción

fotostática corresponde con Original

AUTENTICADA que tuvo a la vista

09 DIC. 2011

Bogotá, D.C.

NOTARIO ENCARGADO

NELSON FLORA GUZMAN

NOTARIO ENCARGADO

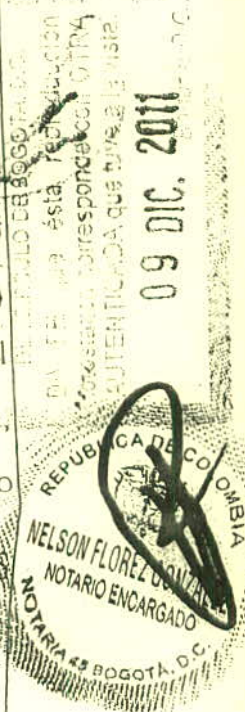
documento.

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, confiere poder general, amplio y suficiente a los Doctores **JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR** y **JUAN PABLO REYES VILLAMIZAR**, mayores de edad y vecinos de Bogotá, identificados con las cédulas de ciudadanía números 79.152.473 de Usaquén y 80.419.709 de Usaquén abogados portadores, respectivamente, de las T.P.A. 44.655 y 92.189 del C. S. J., para que en nombre y representación de **LABORATORIOS LEGRAND S.A.** conjunta o separadamente asuman la gestión, tramitación y defensa de todos los derechos de propiedad industrial y contra la competencia desleal que a nombre de dicha empresa deban adelantarse o tramitarse ante cualesquiera personas o autoridades administrativas y judiciales de la República de Colombia, incluyendo sin limitarse la Superintendencia de Industria y Comercio y el Consejo de Estado o las entidades que hagan sus veces.

Los apoderados quedan ampliamente facultados para presentar y tramitar solicitudes de registro de derechos de propiedad industrial de toda índole y clase, en particular marcas de cualquier categoría o clase, patentes de invención y de modelo de utilidad, diseños industriales, nombres y enseñas comerciales, para presentar y responder oposiciones y solicitudes de cancelación, recibir títulos de registro, tramitar e inscribir cesiones, enajenaciones y afectaciones de cualquier índole, solicitar cancelaciones y anulaciones administrativas o judiciales de registros o títulos de Propiedad Industrial, promover, tramitar, notificarse y contestar acciones de competencia desleal y de infracción marcadas, solicitar medidas cautelares, y en general, para realizar cualquier diligencia que se relacione con el cabal cumplimiento de sus funciones. De igual manera quedan investidos de las facultades mencionadas en el artículo 70 del C.P.C., en especial para admitir, ratificar, recibir, desistir, conciliar, transigir, sustituir, reasumir y presentar recursos, así como para realizar todas las demás actuaciones administrativa y judiciales inherentes al presente mandato.

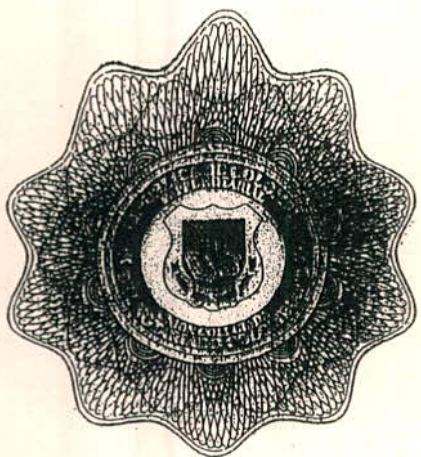
Notario 15
Notario

09 DIC. 2011



AA

33996839



HASTA AQUÍ LA MINUTA PRESENTADA POR
ESCRITO-----

NOTA 1. EL Notario les informa a los
otorgantes :-----

Que únicamente responde de la regularidad
formal de (los) instrumento (s) que autoriza,

pero no de la veracidad de las Declaraciones de los interesados (Art. 9º.
Decreto 960 de 1970).-----

NOTA 2. El (Los) compareciente (s) hace (n) constar que:-----

1. Ha (n) verificado cuidadosamente su (s) nombre (s) y apellido (s),
estado (s) civil (es), el número de su (s) documento (s) de identificación y
aprueba (n) esta escritura sin reserva alguna, en la forma como quedó
redactado.-----

2. Las declaraciones consignadas en esta escritura corresponden a la
verdad y en consecuencia asume (n) la responsabilidad de lo manifestado
en caso de utilizarse esta escritura con fines ilegales.-----

3.-Conoce (n) la Ley y sabe (n) que el notario responde de la regularidad
formal de (los) instrumento (s) que autoriza, pero no de la veracidad de
las declaraciones del (los) otorgante (s). Ni de la autenticidad del (los)
documento (s) que forma (n) parte de este instrumento.-----

EN CONSECUENCIA LA NOTARIA NO ASUME NINGUNA RESPONSABILIDAD
POR ERRORES O INEXACTITUDES ESTABLECIDAS CON POSTERIORIDAD A
LA FIRMA DEL (LOS) OTORGANTE (S) Y DE LA NOTARIA. EN TAL CASO,
ESTOS DEBEN SER CORREGIDOS DE LA MANERA PREVISTA EN EL
DECRETO 960 DE 1970.-----

CONSTANCIA NOTARIAL: (Artículo 9 Decreto Ley 960 de 1970) El
Notario responde de la regularidad formal del instrumento que autoriza,
pero no de la veracidad de las declaraciones de los interesados. Tampoco
responde de la capacidad o aptitud legal de estos para celebrar el acto o
contrato respectivo.-----

RECE
Notaria 45
DEL CIRCULO DE BOGOTÁ, D.C.
DA FE que esta reproducción
fotostática corresponde con OTRA
AUTENTICADA que tuve a la vista.
09 Dic. 2011
Bogotá, D.C.

PARAGRAFO SOBRE IMPUESTO DE IVA: De conformidad con lo dispuesto en el Estatuto Tributario, por el otorgamiento de la presente escritura se cancela la suma de \$ 10.797.00-----

Se protocoliza fotocopia debidamente autenticada de la cédula de ciudadanía del Representante Legal de la Sociedad -----

OTORGAMIENTO Y AUTORIZACION: Leído el presente instrumento por el(la) compareciente lo firma en prueba de su asentimiento, junto con el suscrito Notario, quien en esta forma lo autoriza -----

La presente escritura se elaboró en las hojas de papel notarial números:

AA 33996838- AA 33996839- AA 32920168

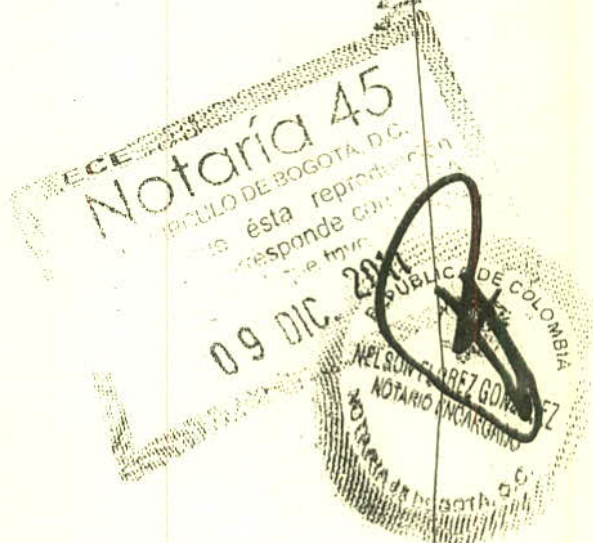
Derechos Notariales: \$ 39.630=

Recaudo Supernotariado: \$3.300

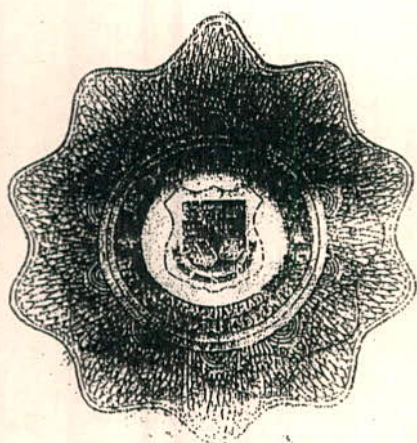
Recaudo Fondo Nacional de Notariado: \$3.300

Decreto 1681 de 1996

Resolución 8850 del 18 de Diciembre de 2007



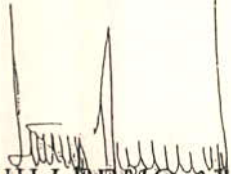
AA 32920168



ESTA HOJA HACE PARTE DE LA ESCRITURA
PUBLICA NUMERO 0 7 3
CERO SETECIENTOS TREINTA Y SIETE
DE FECHA: VEINTISÉIS (26) DE MARZO
AÑO DOS MIL OCHO (2.008) -----
OTORGADA EN LA NOTARIA TREINTA

SE
SOPORA ESPERANZA PENA RE
SECRETARIA DE COPIAS
Decreto 1544 de 1989

DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C.-----


GUILLERMO ALFREDO PARDO BARRERA

HUELLA INDICE DERECHO

C.C. No. 50.415.501

TEL. No. 6185855 EXT 121

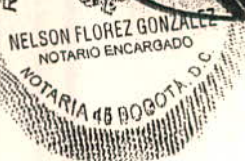
DIRECCION: EL 93B N° 1725 of 301

QUIEN OBRA EN NOMBRE Y REPRESENTACION DE LA SOCIEDAD
LABORATORIOS LEGRAND S.A.



Notaría 45
CIRCULO DE BOGOTA D.C.
FE. que esta reproducción
fotostática corresponde con O.T.P.A.
AUTENTICA que tuve a la vista.
19 DIC. 2011


CESAR NEGRET MOSQUERA
NOTARIA TREINTA (30) DE BOGOTA D.C.



Es fiel y SEGUNDA (2a) copia de la escritura pública
número 0737 de fecha 26 de marzo del año 2.008
tomada de su original la que expido y autorizo en 06
hojas útiles con Destino AL INTERESADO.-

Dada en Bogotá D.C., a los 28 días del mes de marzo del año 2008

DECRETO 1534 DE 1.984

SECRETARIA DE COPIAS

Sandra Esperanza Peña Páez
SANDRA ESPERANZA PEÑA PÁEZ



25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 106284	
				Bogotá D.C., Octubre 09 de 2012 - 16:33:35	
RECIBIDO DE : REYES Y REYES ABOGADOS				NI 900.048.328	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156080304	09/10/2012	315.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-04	PRESENTACION DE OBSERVACIONES A SOLICITUDES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	315.000.00	315.000.00
					\$315.000.00
=====					
SON: **TRESCIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 11-177200- -00006-0000 Fecha: 2012-10-11 08:34:56 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 25					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 9 de 2012 - 16:33:38					