



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD **PCT**
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **08-44733**

54. TÍTULO METODOS QUE UTILIZAN 3-(-4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHIIDRO-ISOINDOL-2-IL)-
PIPERIDIN-2,6-DIONA PARA TRATAMIENTO DE CIERTAS LEUCEMIAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/454

71. SOLICITANTE CELGENE CORPORATION

DOMICILIO Summit, Estado de New Jersey, E.U.A.

74. APODERADO LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

22. BOGOTÁ, D. C., 10 2 MAYO 2008

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044733-00000-0000

Fecha: 2008-05-02 12:19:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Cve: 379 FASE NACIONAL IYII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I

☒

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **CELGENE CORPORATION**

Dirección: 86 Morris Avenue

Nacionalidad o domicilio: Summit, Estado de New Jersey, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual
Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE**

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual
Número 79.397.879 de TP 68.995 del
Bogotá C.S.J.

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: Jerome ZELDIS

Dirección: 157 Christopher Drive

Nacionalidad o Domicilio: Princeton, NJ., E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/038844 Fecha: 03/10/2006

Publicación Internacional No. WO 2007/041637 A2 Fecha: 12/04/2007

6

Título (54) METODOS QUE UTILIZAN 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHIDRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA PARA TRATAMIENTO DE CIERTAS LEUCEMIAS

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/454

8

Prioridad

Si ☒ No ☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha
04.10.2005

(31) Número de Solicitud
11/244,117

9

Comprobante de pago N°: 24411

Fecha:

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

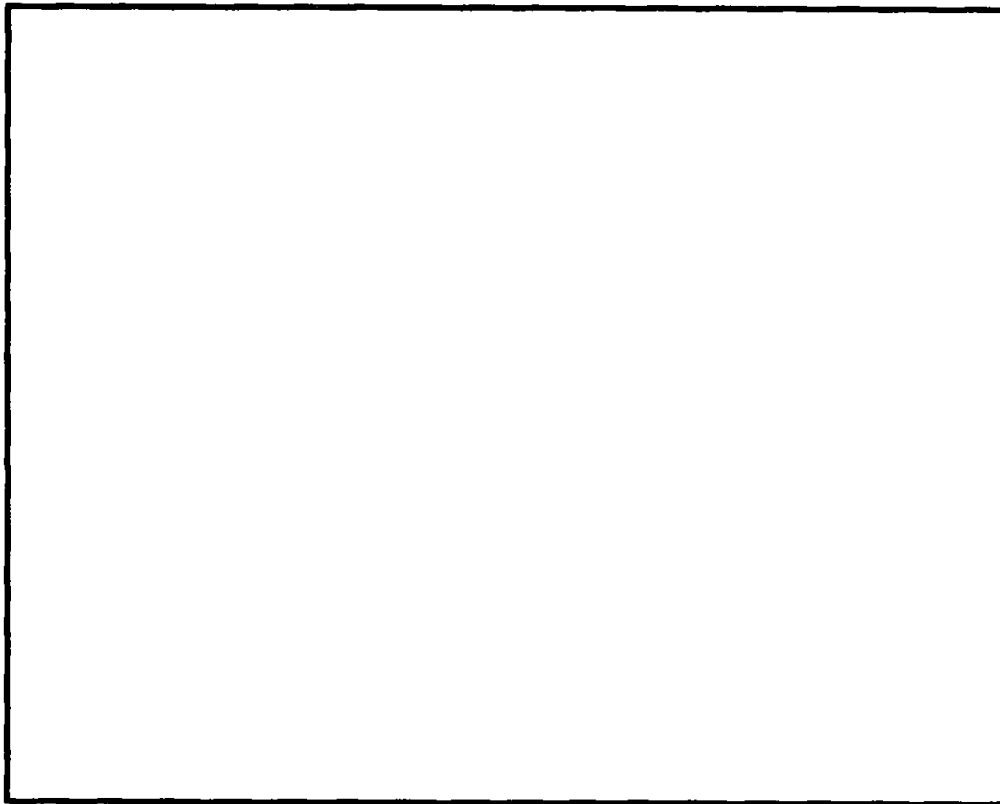
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito de material biológico.
- ☒ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente.

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONFIRMA: C.C. 79397879 T.P. 68995
de Bogotá del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-044733- -00000-0000

Fecha: 2008-05-02 12:19:33
Ira. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 57

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 34,411
FECHA : ABRIL 29 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	86365	29/04/2008	9,927,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

MÉTODOS QUE UTILIZAN 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHI-DRO-ISOINDOL-2-IL)-PIPERIDIN-2,6-DIONA PARA TRATAMIENTO DE CIERTAS LEUCEMIAS

Esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de patente U.S. No. 10/438,213, radicada el 15 de mayo de 2003, la cual reclama el beneficio de las solicitudes provisionales U.S. Nos. 60/380,842, radicada el 17 de mayo de 2002 y 60/424,600 radicada el 6 de noviembre de 2002, cuyo texto total se incorpora en esta descripción por referencia.

1. CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a métodos para el tratamiento, prevención o manejo de leucemias con un compuesto inmunomodulador que tiene el nombre químico de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, conocido también como Revlimid® o Revimid®. En particular, esta invención abarca métodos para el tratamiento, prevención o manejo de leucemias, incluidas, más no limitadas a: leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda, empleando el compuesto solo como un producto terapéutico.

2. ANTECEDENTES DE LA INVENCION

2.1 PATOBIOLOGÍA DEL CÁNCER

El cáncer se caracteriza principalmente por un aumento en el número de células anormales derivadas de un determinado tejido normal, invasión de tejidos adyacentes por estas células anormales, o diseminación linfática o sanguínea de células malignas a nodos linfáticos regionales y a sitios distantes (metástasis). Datos clínicos y estudios biológicos moleculares indican que el cáncer es un proceso multipasos que comienza con cambios preneoplásticos menores que bajo ciertas condiciones progresan a neoplasia. La lesión neoplástica puede evolucionar de manera clonal y desarrollar una creciente capacidad de invasión, crecimiento, metástasis y heterogeneidad, especialmente bajo condiciones en las que las células neoplásticas escapan de la vigilancia inmune del anfitrión. Roitt, I., Brostoff, J y Kale, D., *Immunology*, 17.1-17.12 (3ª ed. Mosby, St. Louis, Mo., 1993).

Existe una enorme variedad de cánceres que la literatura médica describe en detalle. Ejemplos de cáncer incluyen cáncer de la sangre, pulmón, colon, recto, próstata, seno, cerebro e intestino. Varias formas de cánceres tales como leucemias se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/380,842, radicada el 17 de mayo de 2002, cuyo texto completo se incorpora aquí por referencia (ver, por ej: Sección 2.2. Tipos de Cáncer).

En particular, leucemia se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. Aunque se reporta que virus son los causantes de varias formas de leucemia en animales, aún se desconocen en alto grado las causas de leucemia en seres humanos. *The Merck Manual*, 944-952 (17 ed. 1999). La transformación al estado de malignidad sucede

6

típicamente en una célula en dos o más pasos con posterior proliferación y expansión clonal. En algunas leucemias se han identificado translocaciones cromosomales específicas con morfología celular leucémica consistente y características clínicas especiales (por ej: translocaciones de 9 y 22 en leucemia mielocítica crónica y de 15 y 17 en leucemia promielocítica crónica). Las leucemias agudas son principalmente poblaciones celulares no diferenciadas y las leucemias crónicas son principalmente formas celulares más maduras.

Las leucemias agudas se dividen en tipos linfoblásticos (ALL) y no linfoblásticos (ANLL.) *The Merck Manual*, 946-949 (17 ed. 1999). Estas leucemias pueden subdividirse según su apariencia morfológica y citoquímica de acuerdo con la clasificación *French-American-British* (FAB) o según su tipo y grado de diferenciación. El uso de células B y T específicas y anticuerpos monoclonales mieloide-antígeno, son muy útiles para la clasificación. ALL es principalmente una enfermedad de la niñez que se establece mediante hallazgos de laboratorio y exámenes de la médula ósea. ANLL, conocida también como leucemia mielogenosa aguda o leucemia mielobástica aguda (AML), se presenta en todas las edades y es la leucemia aguda más común entre adultos; es la forma que usualmente se asocia con irradiación como el agente causante.

Las leucemias crónicas se describen como linfocíticas (CLL) o mielocíticas (CML). *The Merck Manual*, 949-952 (17. ed. 1999). CLL se caracteriza por la aparición de linfocitos maduros en la sangre, médula ósea y órganos linfoides. El sello de CLL es una linfocitosis sostenida y absoluta ($>5,000/\mu\text{L}$) y un aumento de linfocitos en la médula ósea. CLL es una enfermedad que se presenta a edad mediana o mayor. En CML, el sello característico es la predominancia de células granulocíticas de todas las etapas de diferenciación en la sangre, médula ósea, hígado, bazo y otros órganos. En el paciente sintomático en diagnóstico, el conteo total de WBC es normalmente $200,000/\mu\text{L}$, pero puede llegar a $1,000,000/\mu\text{L}$. CML es relativamente fácil de diagnosticar debido a la presencia del cromosoma Philadelphia.

La incidencia de cáncer sigue en ascenso a medida que envejece la población, a medida que se diferencian nuevos tipos de cáncer, y a medida que las poblaciones susceptibles (por ej: personas infectadas con SIDA o que tenga una exposición excesiva a la luz del sol). En particular, la leucemia linfocítica crónica es una leucemia incurable con opciones terapéuticas limitadas para pacientes con enfermedad recurrente o refractoria. Por lo tanto, existe una enorme demanda para nuevos métodos y composiciones que puedan usarse para tratar pacientes con cáncer, incluida leucemia.

Muchos tipos de cánceres se asocian con nueva formación de vasos sanguíneos, un proceso conocido como angiogenesis. Se han esclarecido varios de los mecanismos implicados en angiogenesis inducida por tumor. El más directo de estos mecanismos es la secreción de citoquinas con propiedades angiogénicas por parte de las células tumorales.

6

Ejemplos de estas citoquinas incluyen factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (a,b-FGF), angiogenina, factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y TNF- α . Alternativamente, las células tumorales pueden liberar péptidos angiogénicos mediante la producción de proteasas y la posterior descomposición de la matriz extracelular donde se almacenan algunas citoquinas (por ej: b-FGF). La angiogenesis también puede ser inducida indirectamente mediante el reclutamiento de células inflamatorias (especialmente macrófagos) y su posterior liberación de citoquinas angiogénicas (por ej: TNF- α , b-FGF).

Por lo tanto, los compuestos que pueden controlar la angiogenesis o inhibir la producción de ciertas citoquinas, incluida TNF- α pueden ser útiles para el tratamiento y prevención de varios cánceres.

2.2 MÉTODOS PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

La terapia de cáncer actual puede incluir cirugía, quimioterapia, terapia hormonot y/o tratamiento de irradiación para erradicar las células neoplásticas en un paciente (ver, por ejemplo, Stockdale, 19998, *Medicine*. Vol 3, Rubenstein and Federman, ed. Capítulo 12, Sección IV). Últimamente, la terapia del cáncer también puede incluir terapia biológica o inmunoterapia. Todos estos enfoques presentan considerables inconvenientes para el paciente. La cirugía, por ejemplo, puede ser contraindicada debido a la salud del paciente o no ser aceptable para el paciente. Adicionalmente, la cirugía puede no remover completamente el tejido neoplástico. La terapia de irradiación es únicamente efectiva cuando el tejido neoplástico exhibe una sensibilidad a radiación más alta que el tejido normal. La terapia de irradiación también puede provocar a menudo efectos secundarios graves. La terapia hormonal es rara vez administrada como un agente único. Aunque la terapia hormonal puede ser efectiva, se usa con frecuencia para prevenir o retardar la recurrencia del cáncer luego de que otros tratamientos hayan removido la mayoría de las células cancerosas. Las terapias biológicas e inmunoterapias son limitadas en número y pueden producir efectos secundarios tales como erupciones o hinchazones, síntomas de gripe, incluidos escalofríos febriles y fatiga, problemas del tracto digestivo o reacciones alérgicas.

Con respecto a quimioterapia, existe una variedad de agentes quimioterapéuticos disponibles para el tratamiento del cáncer. La mayoría de los tratamientos quimioterapéuticos contra el cáncer actúan mediante la inhibición de síntesis de ADN, directa o indirectamente mediante la inhibición de biosíntesis de precursores de trifosfato desoxirribonucleótido para prevenir la replicación de ADN y división celular concomitante. Gilman *et al.*, *Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10a. (McGraw Hill, New York).

A pesar de la disponibilidad de una variedad de agentes quimioterapéuticos, la quimioterapia tiene muchos inconvenientes. Stockdale, *Medicine*, Vol. 3, Rubenstein and

N

Federman, eds. Capítulo 12, Sección 10, 1998. Casi todos los agentes quimioterapéuticos son tóxicos y la quimioterapia causa efectos secundarios significativos y a veces peligrosos, incluidos náusea severa, depresión de la médula ósea e inmunosupresión. Adicionalmente, aún con la administración de combinaciones de agentes quimioterapéuticos, muchas células tumorales son resistentes o desarrollan resistencia a los agentes quimioterapéuticos. De hecho, las células resistentes a los agentes quimioterapéuticos particulares que se utilizan en el protocolo de tratamiento comprueban ser a menudo resistentes a otros medicamentos, aún si esos agentes actúan por mecanismos diferentes de los medicamentos utilizados en el tratamiento específico. Este fenómeno se conoce como resistencia a medicamento o multimedicamento pleyotrópico. Debido a la resistencia del medicamento, muchos cánceres son refractorios a protocolos de tratamiento quimioterapéutico estándar.

Aún, existe una considerable necesidad para métodos seguros y efectivos de tratamiento, prevención y manejo del cáncer, en particular para enfermedades que son refractorias a tratamientos estándar, tales como cirugía, terapia de irradiación, quimioterapia y terapia hormonal, al tiempo que reduzcan o eviten toxicidades y/o efectos secundarios asociados con las terapias convencionales.

2.3 IMiDs®

Se ha hecho un número de estudios con el propósito de proveer compuestos que puedan ser usados de manera segura y efectiva para tratar enfermedades asociadas con la producción anormal de TNF- α . Ver por ej: Marriott, J.B. *et al.*, *Expert Opin. Biol. Ther.* (14):1-8 (2001); G.W. Muller, *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 8: 2669-2674 (1998). Algunos estudios se han enfocado en un grupo de compuestos seleccionados por su capacidad de inhibir potencialmente la producción de TNF- α mediante PBMC estimulado por LPS. L.G. Corral, *et al.*, *Ann. Rheum. Dis.* 58 (Supl 1) 1107-1113 (1999) Estos compuestos, que se refieren como IMiDs® (Celegne Corporation) o Medicamentos Inmunomoduladores, demuestran no solo una potente inhibición de TNF- α sino también inhibición de la producción del monócito IL1B y IL12 inducido por LPS. El IL6 inducido por LPS también es inhibido por compuestos inmunomoduladores de la invención, aunque parcialmente. Estos compuestos son estimuladores potentes IL10 inducido por LPS. *Id.* Ejemplos particulares de IMiDs® incluyen, más no se limitan a 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)ftalimidias sustituidos y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisindoles sustituidos descritos en las Patentes U.S. Nos. 5,635,517, 6,281,230 y 6,316,471 de conferidas a G.W. Muller *et al.*

3. RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención abarca métodos para el tratamiento, prevención o manejo de ciertos tipos de cáncer, incluido cáncer primario y metastático, así como cánceres que hayan recaído, refractorios o resistentes a quimioterapia convencional. En particular, los

8

métodos de esta invención abarcan método para el tratamiento, prevención o manejo de varias formas de leucemias, tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda, incluidas leucemias que hayan recaído, refractorias o resistentes.

Los métodos comprenden administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, prevención o manejo, una cantidad terapéutica o profilácticamente efectiva de un compuesto inmunomodulador de la invención, o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, el compuesto inmunomodulador se usa solo, es decir sin otros agentes quimioterapéuticos.

En otros métodos de la invención, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en combinación con una terapia usada convencionalmente para tratar, prevenir o manejar el cáncer. Ejemplos de dichas terapias convencionales incluyen, más no se limitan a cirugía, quimioterapia, terapia de irradiación, terapia hormonal, terapia biológica, inmunoterapia y combinaciones de los mismos.

Esta invención también abarca composiciones farmacéuticas, formas de dosis unitaria y regímenes de dosificación que comprenden un compuesto inmunomodulador de la invención o una o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y un segundo o adicional agente activo. Los segundos agentes activos incluyen combinaciones específicas o "cócteles" de medicamentos o terapia o ambos.

El compuesto preferido a usar en los métodos y composición es 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®).

4 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA FIGURA

La Figura 1 muestra una comparación de los efectos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) y talidomida para la inhibición de la proliferación de líneas celulares de mieloma múltiple (MM) en un estudio *in Vitro*. Se midió la ingestión de [³H]-timidina por diferentes líneas celulares MM (MM.1S Hs Sultan, U266 y RPMI-8226) como indicador de la proliferación celular.

5. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Una primera realización de la invención abarca métodos de tratamiento, manejo o prevención del cáncer que comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento, manejo o prevención, una cantidad profilácticamente efectiva de un compuesto inmunomodulador de la invención, o una o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, los métodos de esta invención abarcan métodos para el tratamiento, prevención o manejo de varias formas de

9

leucemias, incluidas más no limitadas a: leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda. En una realización, la leucemia es leucemia refractaria, leucemia reincidente o una leucemia resistente a quimioterapia diferente de un compuesto inmunomodulador de la invención.

En una realización separada y distinta de la invención, el compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en combinación con otro fármaco ("segundo agente activo") u otra terapia para el tratamiento, manejo o prevención del cáncer. Segundos agentes activos incluyen moléculas grandes y pequeñas (por ej: proteínas y anticuerpos), ejemplos de los cuales se proveen en esta descripción, así como células de tallo y sangre del cordón umbilical. Métodos o terapias que pueden usarse en combinación con la administración de un compuesto inmunomodulador de la invención incluyen, más no se limitan a cirugía, transfusiones de sangre, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de irradiación y otras terapias basadas en fármacos utilizadas actualmente para el tratamiento, prevención manejo del cáncer.

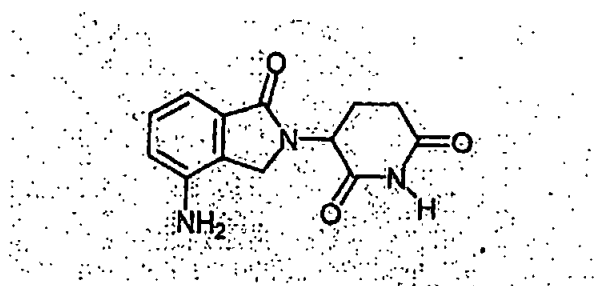
La invención también abarca composiciones farmacéuticas (por ejemplo formas de dosis unitaria) que pueden utilizarse en los métodos aquí descritos. Las composiciones farmacéuticas en particular comprenden un compuesto inmunomodulador de la invención, o una o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente activo.

5.1 COMPUESTOS INMUNOMODULADORES

Los compuestos utilizados en la invención incluyen compuestos racémicos, esteoméricamente enriquecidos o esteoméricamente puros. En algunas realizaciones se incluyen sales, solvatos, hidratos, clatratos y profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo. Los compuestos preferidos utilizados en la invención son pequeñas moléculas orgánicas con un peso molecular menor de aproximadamente 1,000 g/mol y no son proteínas, péptido, oligonucleótidos, oligosacáridos u otras macromoléculas.

Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, los términos "compuestos inmunomoduladores" y "IMiD®" (Celegne Corporation), abarcan pequeñas moléculas orgánicas que inhiben notablemente TNF- α , el monocito IL1 β y IL132 inducido por LPS e inhiben parcialmente la producción de IL6. A continuación, los compuestos inmunomoduladores específicos de la invención.

En la realización más preferida, "un compuesto inmunomodulador de la invención" se refiere a 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (lenalidomida, conocido también como Revlimid® o Revimid®). El compuesto 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona tiene la siguiente estructura química:



Ejemplos específicos de compuestos inmunomoduladores incluyen, más no se limitan a: derivados de ciano y carboxi de estirenos sustituidos tales como los que se describen en la Patente U.S. No. 5,929,117; 1-oxo-2-(2,6-dioxo-fluoropiperidin-3-il) isoindolinas y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluoropiperidin-3-il) isoindolinas tales como las que se describen en la Patente U.S. no. 5,874,448; las 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoindolinas tetra sustituidos descritos en la patente U.S. No. 5,798,368; 1-oxo y 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il) isoindolinas, incluidas, mas no limitadas a las que se describen en la Patente U.S. No. 5,635,517; 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-ftalimidas sustituidas y 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxoisoindoles sustituidos tales como los que se describen en las Patentes U.S. Nos. 5,698,579 y 5,877,200; análogos de talidomida, incluidos productos de hidrólisis, metabolitos y precursores de talidomida, tales como los que se describen en las Patentes U.S. Nos. 5,593,990, 5,629,327 y 6,071,948 conferida a D'Amato; y compuestos isoindol-imida tales como los que se describen en la publicación de patente U.S. No. 2003/0096841 y solicitud Internacional no. PCT/US01/50401 (Publicación Internacional No. WO 027059106). Las totalidades de cada una de las patentes y solicitudes de patente que se identifican aquí se incorporan en este contexto por referencia.

Los compuestos inmunomoduladores de la invención pueden adquirirse comercialmente o prepararse de acuerdo con los métodos descritos en las patentes o publicaciones de patente que se mencionan aquí (ver por ej: Patente U.S. No. 5,635,517 la cual se incorpora en este contexto por referencia). Además, compuestos óptimamente puros pueden ser sintetizados o resueltos asimétricamente usando agentes de resolución o columnas quirales así como otras técnicas sintéticas estándar de química orgánica.

Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca sales de adición de base y ácidas no tóxicas del compuesto al que se refiere el término. Sales de adición de ácido no tóxicas aceptables incluyen las que se derivan de bases o ácidos orgánicos o inorgánicos conocidas en la técnica, las cuales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido maléico, ácido sórbico, ácido aconítico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido embólico, ácido enántico y similares.

Compuestos que son ácidos por naturaleza son capaces de formar sales con varias bases farmacéuticamente aceptables. Las bases que pueden usarse para preparar sales de adición de base farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos ácidos son aquellas que forman sales de adición de base no tóxicas, es decir, sales que contengan cationes farmacológicamente aceptables tales como, más no limitadas a sales de metal alcali o sales de metal térreo alcalino y sales de calcio, magnesio, sodio o potasio en particular. Bases orgánicas adecuadas incluyen, más no se limitan a N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína.

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo que se indique otra cosa, el término "profármaco" significa un derivado de un compuesto que se pueda hidrolizar, oxidar o de otra forma reaccionar bajo condiciones biológicas (*in vitro* o *in vivo*) para proveer el compuesto. Ejemplos de profármacos incluyen, más no se limitan a derivados de compuestos inmunomoduladores de la invención que comprenden medios biohidrolizables, tales como análogos de amidas biohidrolizables, ésteres biohidrolizables, carbamatos biohidrolizables, carbonatos biohidrolizables, ureidos biohidrolizables y fosfato biohidrolizable. Otros ejemplos de profármacos incluyen derivados de compuestos inmunomoduladores de la invención que comprenden medios -NO, -NO₂, -ONO, o -ONO₂. Típicamente, los profármacos pueden prepararse usando métodos conocidos, como los que se describen en *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolf ed. 5ª. ed. 1995), y *Design of Prodrugs* (H. Bundgaard, ed. Elsevier, New York, 1985).

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo que se indique otra cosa, los términos "amida biohidrolizable", "éster biohidrolizable", "carbamato biohidrolizable", "carbonato biohidrolizable", "ureido biohidrolizable" y "fosfato biohidrolizable" significa un amida, éster, carbamato, carbonato, ureido o fosfato, respectivamente, de un compuesto que: 1) no interfiera con la actividad biológica del compuesto pero que pueda conferir en ese compuesto propiedades útiles *in vivo*, tales como ingestión, duración de la acción o inicio de la acción; o 2) sea inactivo biológicamente pero que sea convertido *in vivo* al compuesto biológicamente activo. Ejemplos de ésteres biohidrolizables incluyen, más no se limitan a alquil ésteres bajos, aciloxialquil ésteres bajos (tales como acetoximetil, acetoxietil, aminocarboniloximetil, pivaloiloimetil y pivaloiloietil ésteres), lactonil ésteres (tales como ftalidil y tioftalidil ésteres), alcoxiaciloxialquil ésteres bajos (tales como metoxycarbonil-oximetil, etoxycarboniloietil e isopropoxycarboniloietil ésteres), alcoxialquil ésteres, colina ésteres y acilamino alquil ésteres (tales como acetamidometil ésteres). Ejemplos de aminos biohidrolizables incluyen, más no se limitan a alquil amidas bajas, amidas amino ácidos- α , alcoxiacil amidas y alquilaminoalquilcarbonil amidas.

2

Ejemplos de carbamatos biohidrolizables incluyen, más no se limitan a alquilaminas bajas, etilendiaminas sustituidas, amino ácidos, hidroxialquilaminas, aminas heterocíclicas y heteroaromáticas y aminas poliéter.

El compuesto inmunomodulador de la invención contiene un centro quiral, y por ello puede existir como una mezcla racémica de enantiómeros R y S. Esta invención abarca el uso de formas estereoméricamente puras de este compuesto, así como el uso de mezclas de esas formas. Por ejemplo, en los métodos y composiciones de la invención se pueden usar mezclas que comprendan cantidades iguales o no iguales de los enantiómeros. Estos isómeros pueden ser sintetizados o resueltos asimétricamente que utilizan técnicas estándar tales como columnas quirales y agentes de resolución quiral. Ver por ej: Jacques, J., *et al*, *Enantiomers, Racemates and resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H. *et al*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*, pag 268 (E.L. Eliel, Ed. Univ. of Notre Dame Press, Notre dame, IN, 1972).

Tal como se utiliza en este contexto, y salvo que se indique otra cosa, el término "estereoméricamente pura" significa una composición que comprende un estereoisómero de un compuesto y que está sustancialmente libre de otros estereoisómeros de ese compuesto. Por ejemplo, una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga un centro quiral, estará sustancialmente libre del enantiómero opuesto del compuesto. Una composición estereoméricamente pura de un compuesto que tenga dos centros quirales estará sustancialmente libre de otros diastereómeros del compuesto. Un compuesto estereoméricamente puro típico comprende más que aproximadamente 80% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 20% por peso de otros estereoisómeros del compuesto, más preferiblemente más que aproximadamente 90% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 10% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, aún más preferiblemente más que aproximadamente 95% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 5% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto, y más preferiblemente más que aproximadamente 97% por peso de un estereoisómero del compuesto y menos de aproximadamente 3% por peso de los otros estereoisómeros del compuesto. Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "estereoméricamente enriquecida" significa una composición que comprende más de aproximadamente 60% por peso de un estereoisómero de un compuesto, preferiblemente más de aproximadamente 70% por peso, más preferiblemente más de aproximadamente 80% de un estereoisómero de un compuesto. Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "estereoméricamente enriquecida" significa una

composición esteroméricamente enriquecida de un compuesto que tiene un centro quiral. En otras palabras, la invención abarca el uso del enantiómero R o S del compuesto inmunomodulador en los métodos.

Debe observarse que si existe una discrepancia entre una estructura ilustrada y el nombre que se le dé a esa estructura, a la estructura ilustrada debe dársele más peso. Adicionalmente, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica por ejemplo, con líneas intermitentes o en negrilla, la estructura o porción de la estructura debe ser interpretada como que abarca todos sus esteroisómeros.

5.2 SEGUNDOS AGENTES ACTIVOS

Un compuesto inmunomodulador de la invención puede usarse o combinarse con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones de la invención. Se cree que ciertas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de diferentes tipos de cánceres y ciertas enfermedades y condiciones asociada con o caracterizadas por angiogenesis no descada. Los compuestos inmunomoduladores de la invención también pueden funcionar para aliviar efectos adversos asociados con ciertos segundos agentes activos, y algunos segundos agentes activos pueden utilizarse para aliviar los efectos adversos asociados con el compuesto inmunomodulador de la invención.

En los métodos y composiciones de la invención se pueden usar uno o más segundos ingredientes o agentes activos junto con un compuesto inmunomodulador de la invención. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ej. proteínas) o moléculas pequeñas (por ej: moléculas inorgánicas sintéticas, organometálicas u orgánicas).

Ejemplos de agentes activos de molécula grande incluyen, más no se limitan a factores de crecimiento hematopoyético, citoquinas y anticuerpos monoclonales y policlonales. Agentes activos de molécula grande típicos son moléculas biológicas, tales como proteínas que ocurren naturalmente o hechas artificialmente. Las proteínas que son especialmente útiles en esta invención incluyen proteínas que estimulan la supervivencia y/o proliferación de células precursoras hematopoyéticas y células poyéticas inmunológicamente activas *in Vitro* o *in vivo*. Otras estimulan la división y diferenciación de progenitores eritroides comprometidos en células *in Vitro* o *in vivo*. Proteínas particulares incluyen, más no se limitan a: interleucinas, tales como IL-2 (incluidas IL-II recombinante ("rIL2") y viruela del canario IL-2), IL-10, IL-12 y IL-12; interferones, tales como interferón alfa-2a, interferon alfa-2b, interferon alfa-n1, interferon alfa-n3, interferón beta-1a e interferón gamma-1b; GM-CSF y GM-CSF; y EPO.

14

Proteínas particulares que pueden utilizarse en los métodos y composiciones de la invención incluye, más no se limitan a: filgrastim, que se vende en los EE.UU. bajo el nombre de Neupogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA); sargramostim, que se vende en los EE.UU., bajo el nombre de Leukine® (Immunex, Seattle, WA); y EPO recombinante, que se vende en los EE.UU. bajo el nombre de Epogen® (Amgen, Thousand Oaks, CA).

Formas recombinantes y mutadas de GM-CSF pueden prepararse según se describe en las Patentes U.S. Nos. 5,391,481; 5,393,870; y 5,229,496 las cuales se incorporan en este contexto por referencia. Formas recombinantes y mutadas de G-CSF pueden prepararse según se describe en las Patentes U.S. Nos. 4,810,643; 4,999,291; 5,528,823 y 5,580,755, las cuales se incorporan en este contexto por referencia.

Esta invención abarca el uso de proteínas nativas, que ocurren naturalmente y recombinantes. La invención abarca además mutantes y derivados (por ej: formas modificadas) de proteínas que ocurren naturalmente que exhiben, *in vivo*, al menos alguna de la actividad farmacológica de las proteínas sobre las que se basan. Ejemplos de mutantes incluyen, más no se limitan a proteínas que tienen uno o más residuos amino ácidos que se difieren de los residuos correspondientes en las formas de las proteínas que ocurren naturalmente. El término "mutantes" también abarca proteínas a las que les faltan medios de carbohidrato normalmente presentes en sus formas que ocurren naturalmente (por ej: formas no glicosiladas). Ejemplos de derivados incluyen, más no se limitan a derivados pegilados y proteínas de fusión tales como las proteínas formadas mediante la fusión de IgG1 o IgG3 a la proteína o porción activa de la proteína de interés. Ver por ej: Penichet, M.L. y Morrison, S.L. *J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001).

Anticuerpos que pueden usarse en combinación con los compuestos de la invención incluyen anticuerpos monoclonales y policlonales. Ejemplos de anticuerpos incluye, más no se limitan a: trastuzumab (Herceptin®), rituximab (Rituxan®), bevacizumab (Avastin™), pertuzumab (Omnitarg™), tositumomab (Bexxar®), edrecolomab (Panorex®) y G250. Los compuestos de la invención también pueden combinarse o usarse en combinación con anticuerpos anti-TNF- α .

Agentes activos de molécula grande pueden administrarse en forma de vacunas anti-cáncer. Por ejemplo, vacunas que secreten o que causen la secreción de citoquinas tales como IL-2, G-CSF y GM-CSF pueden usarse en los métodos, composiciones farmacéuticas y kits de la invención. Ver por ejemplo, Emens, L.A. *et al.*, *Cur. Opinon Mol. Ther.* 3(1): 77-84 (2001).

En una realización de la invención, el agente activo de molécula grande reduce, elimina o previene un efecto adverso asociado con la administración de un compuesto inmunomodulador de la invención. Dependiendo del compuesto inmunomodulador en

particular de la invención y de la enfermedad o trastorno que se esté tratando, los efectos adversos pueden incluir, más no se limitan, a mareo y somnolencia, mareo e hipotensión ortostática, neutropenia, infecciones que resultan de neutroenia, carga viral VIH aumentada, bradicardia, Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidermal tóxica y ataques (por ej: convulsiones del gran mal). Un efecto adverso específico es neutropenia.

También se pueden usar segundos agentes activos que son moléculas pequeñas para aliviar los efectos adversos asociados con la administración de un compuesto inmunomodulador de la invención. Sin embargo, al igual que las moléculas grandes, se cree que muchas pueden proveer un efecto sinérgico cuando se administran con (por ej: antes, después o simultáneamente) un compuesto inmunomodulador de la invención. Ejemplos de segundos agentes de molécula pequeña incluyen, más no se limitan a agentes anticáncer, antibióticos, agentes inmunosupresivos y esteroides.

Ejemplos de agentes anticáncer incluyen, más no se limitan a: acivicin; aclarrubicin; clorhidrato de acodazol; acronina; adezelesin; aldesleukin; altretamina; ambomicin; acetato de ametantrona; amsacrina; anastrozole; antramicin; asparaginasa; asperlin; azacitidina; azetepa; azotomicin; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesin; sulfato de bleomicin; brequinar sodio; broprimina; busulfan; cactinomicin; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatin; carmustina; clorhidrato de carrubicin; carzelesin; cedefingol; celecoxib (inhibidor COX-2); clorambucil; cirolemicin; cisplatin; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicin; clorhidrato de daunorrubicin; decitabina; dexormaplatin; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; docetaxel; doxorubicin; clorhidrato de doxorubicin; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicin; edatrexato; clorhidrato de eflormitina; elsamitrucin; enloplatin; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicin; estramustina; estramustina sodio fosfato; etanidazol; etoposida; fosfato de etoposida; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracil; flucitabina; fosquidona; fostriecin sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxíurea; clorhidrato de idarrubicin; ifosfamida; ilmofofina; iproplatin; irinotecan; clorhidrato de irinotecan; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; mefalan; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sodio; metopina; meturedpa; mitindomida; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicin; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; paclitaxel; pegaspargasa; peliomycin; pentamustina; sulfato de peplomicin; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; clorhidrato de piroxantrona; plicamicin; plomestano; porfimer sodio; porfiromycin; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicin; clorhidrato de puomicin; pirazofurin; riboprina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sodio; esparomicin; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatin; estreptonigrin; estreptozicin; sulofenur; talisomicin; tecogalan sodio; taxotero; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfin; teniposida; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricirribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelin; clorhidrato de

16
tubulozol; mostaza de uracil; uredepa; vaporeotida; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatin; zinostatin y clorhidrato de zorubicin.

Otros medicamentos anticáncer incluyen, más no se limitan a: dihidroxivitamina D3 20-epi-1,25; 5-etiniluracil; abiraterona; aclarrubicin; acilfulveno; adecipenol; adozelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrrubicin; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de angiogenesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsal; antiandrógeno; carcinoma prostático; antiestrógeno; antincoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolin; moduladores del gen de apoptosis; reguladores de apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano; atrinmustina; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatirosina; derivados de baccatin III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas, benzoilstaurosporina; derivados de beta lactam; beta-aletina; betaclamicin B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesin; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfostin C; derivados de camptotecin; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesin; inhibidores de casein quinasa (ICOS); castanospermina; cecropin B; cetorelix; *chlorins*; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirin; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicin A; colismicin B; combrestatin A4; análogo de combrestatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficin 8; derivados de criptoficin A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemycin; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatin; dacliximab; decitabina; dehidrodidemning B; deslorelin; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxana; dexverapamil; diazicuona; didemnin B; didox; dietilnospermina; dihidro-5-azacidina; dihidrotaxol, 9-; dioxamicin; difenil espiromustina; docetaxel; docosanol; dolasetron; doxifluridina; doxorubicin; droloxifeno; dronabinol; duocarmicin SA; ebselen; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicin; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etoposida; exemestano; fadrozol; fazarrabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de flurodaunorubicin; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; gadolinio texafrin; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutathione; hepsulfam; heregulin; hexametilen bisacetamida; hipericin; ácido ibandronico; idarrubicin; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imatinib (por ej: Gleevec®), imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor factor-1 de crecimiento parecido a insulina; agonistas de interferon; interferones; interleucinas; iobenguano;

yododoxorrubicin; ipomeanol 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolida; kahalalide F; triacetato de lamelarin-N; lanreotida; leinamicin; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatin; letrozol; factor inhibidor de leucemia; alfa-interferon de leucocitos; leprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelin; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílico; lissoclinamida 7; loboplatin; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; loxorribina; lurtotecan; lutecio texafrin; lisofilina; péptidos líticos; maintansina; mannostatin A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisin; inhibidores de matriz metaloproteínasa; menogaril; merbarona; meterelin; metioninasa; metoclopramida; inhibidor MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicin; mitonafida; saporin del factor de crecimiento fibroblasto mitotoxina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; Erbitux, gonadotropina coriónica humana; monofosforilo lípido A+pared de célula miobacteria sk; mopidamol; agente anticáncer de mostaza; micaperoxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas sustituidas-N; nafarelin; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavin; nafterpin; nartograstim; nedeplatin; nemorrubicin; ácido neridrónico; nilutamida; nisamicin; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nítrido; nitruin; oblimersen (Genasense®); O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracin; inductor de citoquina oral; ormaplatin; osaterona; oxaliplatin; oxaunomicin; paclitaxel; análogos de paclitaxel; derivados de paclitaxel; palauamina; palmitoilrizoxin; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactin; pazelliptina; pegaspargasa; peldesina; pentosan polisulfato sodio; pentostatin; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perflórico; fenazinomicin; fenilacetato; inhibidores de fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo platino-triamina; porfimer sodio; profiromicin; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandin J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa C; microalgal; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado hemoglobina polioxietileno piridoxilado; antagonistas raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la farnesil proteína transferasa ras; inhibidores ras; inhibidor ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato renio Re 186; rizoxin; ribozomas; retinamida RII; rohitukina; romurtide; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor -1 derivado de senesence; oligonucleótidos de sentido; inhibidores de transducción de señal; sizofran; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína vinculante a somatomedin; sonermin; ácido esparfósico; espicamicin D; espiromustina; esplenopentin; espongistatin 1; escualamina; estipiámina; inhibidores de

18

estromelisin; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; talimustina; metioduro de tamoxifen; taumomustina; tazaroteno; tecogalan sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfin; teniposida; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasin; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimuladora de la tiroide; estaño etil etiopurpurin; tirapazamina; clorhidrato de titanoceno, topsentin; toremifeno; inhibidores de translación; tretinoin; triacetiluridina; tricirribina; trimetrexato; triptorelin; tropisetron; turosteride; inhibidores de la quinasa tirosina; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor uroquinasa; vaporeotida; variolin B; velaresol; veramina; verdins; verтеporfin; vinorrelbina; vinxaltina; vitazin; vorozol; zanoterona; zeniplatin; zilascorb; y estimalamero de zinostatina.

Segundos agentes específicos incluyen, más no se limitan a: rituximib, oblimersen (Genasense®), remicade, docetaxel, celecoxib, melphalan, dexametasona (Decadron®), esteroides, gemcitabina, cisplatino, temozolomida, etoposida, ciclofosfamida, temodar, carboplatin, procarbazona, gliadel, tamoxifen, topotecan, metotrexato, Arisa®, taxol, taxotero, flurouracil, leucovorin, irinotecan, xeloda, CPT-11, interferon alfa, interferon alfa pegilado (por ej: PEG INTRON-A), capecitabina, cisplatin, tiotepa, fludarabina, carboplatin, daunorubicin liposomal, citarabina, doxetaxol, paclitaxel, vinblastina, IL-2 GM-CSF, dacarbazina, vinorrelbina, ácido zoledrónico, palmitronato, biaxin, busulfan, prednisona, bisfosfonato, trióxido arsénico, vincristina, doxorubicin (Doxil®), paclitaxel, ganciglovir, adriamicin, Sodio Fosfático estramustina (Emcyt®), sulindac y etoposida.

5.3 MÉTODOS DE TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Los métodos de esta invención abarcan métodos para el tratamiento prevención o manejo de varios tipos de cáncer. En una realización preferida, los métodos de esta invención abarcan métodos para el tratamiento, prevención o manejo de varios tipos de leucemia tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda.

Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "tratamiento" se refiere a la administración de un compuesto de la invención, u otro agente activo adicional, luego de la aparición de síntomas de la enfermedad o trastorno en particular. Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "prevención" se refiere a la administración antes de la aparición de síntomas, particularmente a pacientes en riesgo de cáncer y en particular, de leucemia. El término "prevención" incluye la inhibición de un síntoma de la enfermedad o trastorno en particular. Pacientes con historia familiar de cáncer o leucemia en particular, son candidatos preferidos para regímenes de prevención. Tal como se utiliza en este contexto y

19

salvo indicación al contrario, el término "manejo" abarca prevenir la recurrencia de la enfermedad o trastorno en particular en un paciente que haya sufrido de ella, prolongando el tiempo de un paciente que haya sufrido de la enfermedad o trastorno permanezca en remisión y/o reduciendo las tasas de mortalidad de los pacientes.

Tal como se utiliza en este contexto y salvo indicación al contrario, el término "cáncer" se refiere a la enfermedad de tejidos de la piel, órganos, sangre y vasos, incluidos, más no limitados a cáncer de vejiga, hueso o sangre, nodos linfáticos, pulmón, boca, cuello, ovarios, páncreas, próstata, recto, estómago, testículos, garganta y útero.

El término "leucemia" se refiere a neoplasmas malignos de los tejidos que forman la sangre. Leucemia incluye, más no se limita a, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda. La leucemia puede ser reincidente, refractoria o resistente a la terapia convencional. El término "reincidente" se refiere a una situación en la que los pacientes que hayan tenido una remisión de leucemia luego de la terapia, tengan un retorno de células de leucemia en la medula y una disminución en los vasos sanguíneos normales. El término "refractorio o resistente" se refiere a una circunstancia en la que los pacientes, aún después de tratamiento intensivo, tengan células de leucemia residuales en su medula.

Los varios tipos de cáncer se describen en la solicitud provisional U.S. No. 60/380,842 radicada el 17 de mayo de 2002, cuyo contexto completo se incorpora aquí por referencia (ver por ej: Sección 2.2. Tipos de Cáncer). Cánceres específicos incluyen, más no se limitan a leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda y leucemia mieloblástica aguda; malignidad avanzada, amiloidosis, neuroblastoma, meningioma, hemangiopericitoma, metástasis cerebral múltiple, glioblastoma multiformes, glioblastoma, glioma del tallo cerebral, tumor cerebral maligno de prognosis negativa, glioma maligno, glioma maligno recurrente, astrocitoma anaplástico, oligodendroglioma anaplástico, tumor neuroendocrino, adenocarcinoma rectal, cáncer colorrectal Dukes C & D, carcinoma colorrectal no reseccionable, carcinoma hepatocelular metastático, sarcoma de Kaposi, leucemia mieloblástica aguda cariotipo, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de Célula T, linfoma cutáneo de Célula B, linfoma grande difuso de Célula B, linfoma folicular de bajo grado, melanoma maligno, mesotelioma maligno, síndrome de mesotelioma de efusión pleural maligno, carcinoma peritoneal, carcinoma seroso papilar, sarcoma ginecológico, sarcoma de tejido blando, escleroderma, vasculitis cutánea, histiocitosis de células de Langerhans, leiomioma, *fibrodysplasia ossificans* progresiva, cáncer de próstata refractorio a las hormonas, sarcoma del tejido blando reseccionado de alto riesgo, macroglobulinemia de Waldenstrom, mieloma asintomático, mieloma indolente, cáncer del tubo de Falopio, cáncer de próstata independiente del andrógeno,

20

cáncer de próstata no metastático etapa IV dependiente del andrógeno, cáncer de próstata insensible a la hormona, cáncer de próstata insensible a quimioterapia, carcinoma papilar de la tiroides, carcinoma folicular de la tiroides, carcinoma medular de la tiroides y leiomioma. En una realización específica, el cáncer es primario o metastático. En otra realización, el cáncer es recurrente, refractorio o resistente a quimioterapia o irradiación; en particular, refractorio a talidomida. Tal como se utiliza en este contexto, el término "cáncer" no incluye síndromes mielodisplásticos o MDS.

Esta invención abarca métodos para tratar a pacientes que previamente hayan sido tratados de cáncer, pero que no hayan respondido a las terapias estándar, así como pacientes que no hayan sido previamente tratados. La invención también abarca métodos para tratar pacientes independientemente de la edad, aunque algunas enfermedades o trastornos son más comunes en ciertos grupos de edad. La invención también abarca métodos para tratar a pacientes que hayan pasado por cirugía en un intento de tratar la enfermedad o condición, así como a pacientes que no lo hayan hecho. Debido a que los pacientes con cáncer tienen manifestaciones clínicas heterogéneas y resultados clínicos variados, el tratamiento que se le dé a un paciente puede variar dependiendo de su prognosis. El médico versado podrá determinar fácilmente sin indebida experimentación, agentes secundarios específicos tipos de cirugía y tipos de terapia estándar no basada en medicamentos que pueda usarse de manera efectiva para tratar a un paciente individual con cáncer.

Los métodos que abarcan esta invención comprenden administrar uno o más compuestos inmunomoduladores de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente (por ej: a un ser humano) que sufra o que pueda sufrir de cáncer, en particular de leucemia.

En una realización de la invención, un compuesto inmunomodulador de la invención puede administrarse oralmente y en dosis diarias únicas o divididas en una cantidad entre 0.10 y 150 mg/día. En una realización preferida, se puede administrar 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) en una cantidad entre 0.10 y 150 mg por día, entre 1 y 50 mg por día, o entre 5 y 25 mg por día. Dosis específicas por día incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ó 50 mg por día.

En una realización preferida, se puede administrar 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) en una cantidad entre 1 y 50 mg por día o entre 5 y 25 mg por día a pacientes con varios tipos de leucemias tales como leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda, y leucemia mieloblástica aguda.

En particular, se puede administrar 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) a pacientes con leucemia linfocítica crónica en una cantidad entre 1 y 50 mg por día, o entre 5 y 25 mg por día. En una realización específica, se puede administrar 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) a pacientes con leucemia linfocítica crónica en una cantidad de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 ó 50 mg por día.

En una realización, la dosis de inicio recomendada de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) es de 10 mg por día. La dosis puede escalarse cada semana a 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 50 mg/día. A los pacientes que reciban inicialmente una dosis de 10 mg y que experimenten trombocitopenia o neutropenia que se desarrolle dentro o luego de las primeras cuatro semanas de iniciar la terapia con Revlimid® se les puede ajustar la dosis a un conteo de plaquetas o recuento absoluto de neutrófilos (ANC).

5.3.1 TERAPIA DE COMBINACIÓN CON UN SEGUNDO AGENTE ACTIVO

Métodos específicos de la invención comprenden administrar un compuesto inmunomodulador de la invención o una sal, solvato, hidrato, estereisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más segundos agentes activos, y/o en combinación con terapia de irradiación, transfusiones de sangre o cirugía. Aquí se describen algunos ejemplos de compuestos inmunomoduladores de la invención (ver por ej: Sección 5.1). También se describen algunos ejemplos de segundos agentes activos (ver por ej: Sección 5.2)

La administración de un compuesto inmunomodulador de la invención y los segundos agentes activos a un paciente puede hacerse de manera simultánea o secuencial por la misma o diferentes rutas. La conveniencia de una ruta de administración en particular empleada para un agente activo en particular dependerá del agente activo en sí (por ej: si puede administrarse por vía oral sin descomponerse antes de ingresar a la corriente sanguínea) y la enfermedad que se esté tratando. Una ruta de administración preferida de un compuesto inmunomodulador de la invención es la vía oral. Las personas versadas en la técnica conocen cuáles son las rutas preferidas de administración de los segundos agentes activos o ingredientes de la invención *Ver por ej. Physicians' Desk Reference*, 1755-1760 (56 ed. 2002).

En una realización de la invención, el segundo agente activo es administrado por vía intravenosa o subcutánea y una o dos veces al día en una cantidad de entre 1 y 1,000 mg, entre 5 y 500 mg, entre 10 y 375 mg, o entre 50 y 200 mg. La cantidad específica del

N
N

segundo agente activo dependerá del agente específico que se utilice, el tipo de enfermedad que esté siendo tratada o manejada, la severidad y etapa de la enfermedad y la(s) cantidad(es) de compuestos inmunomoduladores de la invención y otros agentes activos adicionales opcionales que se estén siendo administrados al mismo tiempo al paciente. En una realización en particular, el segundo agente activo es rituximab, oblimersen (Genasense®), GM-CSF, G-CSF, EPO, taxotero, irinotecan, dacarbazina, ácido transretinóico, topotecan, pentoxifilina, ciprofloxacina, dexametasona, vincristina, doxorubicina, inhibidor de COX-2, IL2, IL8, IL18, IFM Ara-C, vinorelbina, o una combinación de lo anterior.

En una realización específica, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en combinación con rituximab a pacientes con leucemias. En una realización, Revlimid® es administrado en una cantidad de entre 5 y 25 mg por día a pacientes con leucemia linfocítica crónica en combinación con rituximab en una cantidad de 375 mg/m².

En otra realización, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en combinación con fludarabina, carboplatino, y/o topotecan a pacientes con leucemia mieloide aguda refractoria o recurrente o de alto riesgo.

En otra realización, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en combinación con daunorubicina liposomal, topotecan y/o citarabina a pacientes con leucemia mieloide aguda desfavorable.

En otra realización, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado solo o en combinación con un segundo ingrediente activo tal como viblastina o fludarabina a pacientes con varios tipos de linfoma, incluidos, más no limitados a: linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma cutáneo de la Célula T, linfoma cutáneo de la Célula B, linfoma grande difuso de Célula B o linfoma folicular, recurrente o refractorio, de bajo grado.

En otra realización, GM-CSF, G-CSF o EPO es administrado subcutáneamente durante cinco días en un ciclo de cuatro o seis semanas en una cantidad entre 1 y 750 mg/m²/día, preferiblemente en una cantidad entre 25 y 500 mg/m²/día, más preferiblemente en una cantidad entre 50 y 250 mg/m²/día y más preferiblemente en una cantidad entre 50 y 200 mg/m²/día. En una realización, GM-CSF puede administrarse en una cantidad entre 60 y 500 mcg/m² por vía intravenosa durante 2 horas, o entre 5 y 12 mcg/m²/día por vía subcutánea. En una realización específica, G-CSF puede administrarse inicialmente subcutáneamente en una cantidad aproximada de 1 mcg/kg/día y ajustarse dependiendo del aumento de recuento de granulocitos totales. La dosis de mantenimiento de G-CSF puede administrarse en una cantidad aproximada de 300 (en pacientes más pequeños) o 480 mcg

por vía subcutánea. En otra realización, EP puede administrarse subcutáneamente en una cantidad de 10,000 unidades 3 veces por semana.

Esta invención también abarca un método para aumentar la dosificación de un fármaco o agente anticáncer que pueda ser administrado a un paciente de manera segura y efectiva, que comprende administrar a un paciente (por ej a un ser humano) un compuesto inmunomodulador de la invención, o un derivado, sal, solvato, clatrato, hidrato, o profármaco farmacéuticamente aceptable. Los pacientes que se puede beneficiar se este método son los que sufren de un efecto adverso asociado con fármacos anti-cáncer para el tratamiento de un cáncer específico de la sangre, piel, tejido subcutáneo, nodos linfáticos, cerebro, pulmón, hígado, huesos, intestino, colon, corazón, páncreas, glándula adrenal, riñón, próstata, seno, colorrectal o combinaciones de lo anterior. La administración de un compuesto inmunomodulador de la invención alivia o reduce los efectos adversos que sean de tal severidad que de otra forma limitarían la cantidad del fármaco anti-cáncer.

En una realización, un compuesto inmunomodulador de la invención puede administrarse por vía oral y diariamente en una cantidad de entre 0,10 y 150 mg y preferiblemente entre 1 y 50 mg, más preferiblemente entre 5 y 25 mg antes, durante o después de que suceda el efecto adverso asociado con la administración del fármaco anti-cáncer a un paciente. En una realización en particular, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en combinación con agentes específicos tales como heparina, aspirina, coumadina o G-CSF para evitar efectos adversos asociados con fármacos anti-cáncer, tales como, más no limitados a neutropenia o trombocitopenia.

En otra realización, esta invención abarca un método para el tratamiento, prevención y/o manejo de cáncer, que comprende administrar un compuesto inmunomodulador de la invención, o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con (por ej: antes, durante o después) de terapia convencional, incluida, más no limitada a cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia de irradiación u otra terapia no basada en fármacos empleada actualmente para tratar, prevenir o manejar cáncer. El uso combinado de los compuestos inmunomoduladores de la invención y terapia convencional pueden proveer un régimen de tratamiento que sea inesperadamente efectivo en algunos pacientes. Sin limitarnos por la teoría, se cree que los compuestos inmunomoduladores de la invención pueden proveer efectos aditivos o sinérgicos cuando son administrados simultáneamente con la terapia convencional.

Tal como se menciona en otro lugar en esta descripción, la invención abarca un método para reducir, tratar y/o prevenir efectos adversos o indeseados asociados con la terapia convencional, incluida, más no limitada a cirugía, quimioterapia, terapia de irradiación, terapia hormonota, terapia biológica e inmunoterapia. Un compuesto

inmunomodulador de la invención y otro ingrediente activo puede administrarse a un paciente antes, durante o después de que suceda el efecto adverso asociado con terapia convencional.

En una realización, un compuesto inmunomodulador de la invención puede administrarse en una cantidad de entre 0.10 y 150 mg y preferiblemente entre 1 y 50 mg, más preferiblemente entre 5 y 25 mg por vía oral y diariamente solo o en combinación con un segundo agente activo según se describe aquí (ver por ej: Sección 5.2), antes, durante o después del uso de la terapia convencional.

5.3.2 USO CON TERAPIA DE TRANSPLANTE

Los compuestos de la invención pueden utilizarse para reducir el riesgo de la Enfermedad Injerto contra Huésped (GVHD). Por lo tanto, la invención abarca un método para el tratamiento, prevención y/o manejo de cáncer, que comprende administrar el compuesto inmunomodulador de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con una terapia de trasplante.

Como lo saben las personas versadas en la técnica, el tratamiento de cáncer se basa a menudo en las etapas y mecanismos de la enfermedad. Por ejemplo, a medida que se desarrolla la inevitable transformación leucémica en ciertas etapas del cáncer, podrá ser necesario el trasplante de osteocitoblastos, preparación de la célula de tallo hematopoyética o médula ósea. El uso combinado del compuesto inmunomodulador de la invención y terapia de trasplante provee un sinérgismo único e inesperado. En particular, un compuesto inmunomodulador de la invención exhibe actividad inmunomoduladora que puede proveer efectos aditivos o sinérgicos cuando se administra simultáneamente con la terapia de trasplante en pacientes con cáncer.

Un compuesto inmunomodulador de la invención puede funcionar en combinación con la terapia de trasplante reduciendo las complicaciones asociadas con el procedimiento invasivo del trasplante y riesgo de GVHD. Esta invención abarca un método para el tratamiento, prevención y/o manejo de cáncer que comprende administrar a un paciente (por ej: a un ser humano), un compuesto inmunomodulador de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, antes, durante o después del trasplante de la sangre del cordón umbilical, sangre de placenta, osteocitoblasto periférico, preparación de célula de tallo hematopoyética o médula ósea. Ejemplos de células de tallo adecuadas para uso en los métodos de la invención se describen en las publicaciones de patente U.S. Nos. 2002/0123141, 2003/0235909 y 2003/0032179, por R. Hairi *et al*, cuyo contenido completo se incorpora en este contexto por referencia.

En una realización de este método, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado a pacientes con leucemias antes, durante o después del trasplante de célula progenitora periférica autólogo.

En otra realización, los agentes profilácticos o terapéuticos de la invención son administrados cíclicamente a un paciente. La terapia por ciclos implica la administración de un agente activo por un periodo de tiempo, seguida por un descanso por un periodo de tiempo y repetir esta administración secuencial. La terapia por ciclos puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más terapias, evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

En consecuencia, en una realización específica de la invención, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado diariamente en una sola dosis o en dosis divididas en un ciclo de cuatro a seis semanas con un periodo de descanso de una o dos semanas. La invención permite además que se aumente la frecuencia, el número y la longitud de los ciclos de dosificación. Así, otra realización específica de la invención abarca la administración de un compuesto inmunomodulador de la invención para más ciclos de los típicos cuando se administra solo. Aún en otra realización específica de la invención, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado para un mayor número de ciclos que típicamente causarían toxicidad de limitación de dosis en un paciente a quien también se le este administrando un segundo ingrediente activo.

En una realización, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado diariamente y continuamente por tres o cuatro semanas a una dosis entre 0.10 y 150 mg/día seguido por un descanso de una o dos semanas. En una realización en particular, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado en una cantidad entre 1 y 50 mg/día, preferiblemente en una cantidad entre 25 mg/día por tres a cuatro semanas, seguido por una o dos semanas de descanso en un ciclo de cuatro o seis semanas.

En una realización preferida, se administra 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) a pacientes con leucemia en una cantidad de entre 0,10 y 150 mg por día durante 21 días seguidos por siete días de descanso en un ciclo de 28 días. En la realización más preferida, se administra 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) a pacientes con leucemia linfocítica crónica refractoria o recurrente en una cantidad aproximada de 25 mg por 21 días seguidos por un descanso de siete días en un ciclo de 28 días.

En una realización de la invención, un compuesto inmunomodulador de la invención y un segundo ingrediente activo son administrados oralmente; la administración de un compuesto inmunomodulador de la invención se hace 30 a 60 minutos antes de un segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En otra realización de la

24

invención, un compuesto inmunomodulador de la invención es administrado oralmente y un segundo ingrediente activo es administrado por infusión intravenosa.

En una realización específica, un ciclo comprende la administración de entre 10 y 25 mg/día de Revlimid® y entre 50 y 750 mg/m²/día de un segundo ingrediente activo diariamente por tres a cuatro semanas y luego una o dos semanas de descanso.

En una realización preferida, se puede administrar rituximab en una cantidad de 375 mg/m² como segundo agente activo adicional a pacientes con leucemia linfocítica crónica refractoria o recurrente. Típicamente, el número de ciclos durante el cual el tratamiento combinado es administrado a un paciente será entre uno y 24 ciclos, más típicamente entre dos y 16 ciclos, y aún más típicamente entre cuatro y tres ciclos.

5.4 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Se pueden usar composiciones farmacéuticas en la preparación de formas de dosificación unitaria individual y única. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención comprenden un compuesto inmunomodulador de la invención, o una sal, solvato, hidrato, estereoisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención pueden comprender además uno o más excipientes.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención también pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención comprenden los ingredientes activos que se mencionan aquí (por ej: un compuesto inmunomodulador de la invención y un segundo agente activo). Aquí se mencionan ejemplos de ingredientes activos opcionales, segundos o adicionales (ver por ej: sección 5.2).

Las formas de dosis unitarias de la invención son adecuadas para administración (oral, mucosa (por ej: nasal, sublingual, vaginal, bucal o rectal), parenteral (por ej: subcutánea, intravenosa, inyección de bolo, intramuscular o intraarterial), tópica (por ej: gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas), transdermal o transcutánea a un paciente. Ejemplos de formas de dosificación incluyen, más no se limitan a: tabletas; cápsulas, tales como cápsulas elásticas de gelatina blanda; sellos; pastillas para chupar; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ej: inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosa a un paciente, incluidas suspensiones (por ej: suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones aceite-en-agua, o emulsiones líquidas agua en aceite), soluciones y elixires; preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ej: sólidos cristalinos o

29

amorfos) que puedan ser reconstituidos para proveer formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un paciente.

La composición, forma y tipo de las formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación utilizada en el tratamiento agudo de una enfermedad podrá contener más cantidades de uno o más de los ingredientes activos que contiene que los que la forma de dosificación utilizada para el tratamiento crónico de la misma enfermedad. Igualmente, una forma de dosificación parenteral podrá contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral utilizada para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que esta invención abarca las formas de dosificación específica variarán de una a otra y serán fácilmente aparentes para las personas versadas en la técnica.- *Ver por ej: Remington's Pharmaceutical Sciences* 18 ed., Mack Publishing Easton PA (1990).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Excipientes adecuados son bien conocidos por las personas versadas en la técnica de farmacia, y esta descripción provee ejemplos no limitantes de excipientes adecuados. Si un excipiente en particular es adecuado para incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de una variedad de factores conocidos en la técnica, incluidos, más no limitados al modo en que se administrará la forma de dosificación a un paciente. Por ejemplo, formas de dosificación oral, tales como tabletas, pueden contener excipientes no indicados para uso en formas de dosificación parenteral. La idoneidad de un excipiente en particular también puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de la dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos puede acelerarse por algunos excipientes como lactosa, o cuando se exponen al agua. Ingredientes activos que comprenden aminas primarias o secundarias son especialmente susceptibles a dicha descomposición acelerada. Por lo tanto, esta invención abarca composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contengan poca, o ninguna, lactosa u otros mono o di-sacáridos. Tal como se utiliza en este contexto, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la tasa de degradación de un ingrediente activos.

Las composiciones libres de lactosa de la invención pueden comprender excipientes conocidos en la técnica y que figura, por ejemplo, en *U.S. Pharmacopeia* (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un ligante/relenador y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación libres de lactosa preferidas

comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado y estearato de magnesio.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos, debido a que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ej: 5%) es ampliamente aceptada en el campo farmacéutico como medio para simular almacenamiento a largo plazo con el fin de determinar características tales como vida útil o estabilidad de las formulaciones con el tiempo. Ver por ej: Jens T. Vartensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2ª Ed. Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por ello, el efecto de agua en una formulación puede tener mayor significado debido a que la humedad se encuentra comúnmente durante la manufactura, manejo, empaque, almacenamiento, embarque y uso de las formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas anhidras y las formas de dosificación de la invención pueden prepararse utilizando ingredientes anhidros o que contengan baja humedad y condiciones de humedad baja. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprendan lactosa y al menos un ingrediente activo que comprenda una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras en caso de que se espere contacto sustancial con humedad durante el proceso de manufactura, empaque y/o almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que se mantenga la naturaleza anhidra. Por lo tanto, las composiciones anhidras se empacan preferiblemente utilizando materiales que se sepa previenen la exposición a agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaques adecuados incluye, más no se limitan a láminas herméticamente selladas, plásticos, contenedores de dosis unitaria (como frascos), empaques de burbuja y empaques de banda.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la tasa por la cual se descompone un ingrediente activo. Dichos compuestos, que se refieren aquí como "estabilizadores" incluyen, más no se limitan a antioxidantes tales como ácido ascórbico, tamponadores de H o tamponadores de sal.

Como las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, más no limitados a la ruta por la cual son administrados a los pacientes. Sin embargo, las formas de dosificación típica de la invención comprenden un compuesto inmunomodulador de la invención o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéutico del mismo en una cantidad entre 0.10 y 150 mg. Formas de

29

dosificación típicas comprenden un compuesto inmunomodulador de la invención o una sal, solvato, hidrato, esteroisómero, clatrato o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad de aproximadamente 0.1, 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 17.5, 20, 25, 50, 100, 150 ó 200 mg. En una realización específica, una dosificación preferida comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) en una cantidad de aproximadamente 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg. Formas de dosificación típicas comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de entre 1 y 1000 mg, entre 5 y 500 mg, entre 10 y 350 mg, o entre 50 y 200 mg. Naturalmente, la cantidad específica del medicamento anti-cáncer dependerá del agente específico que se utilice, el tipo de cáncer que este siendo tratado o manejado, y la(s) cantidad(es) de un compuesto inmunomodulador de la invención y cualquier otro agente activo opcional adicional que se esté administrando simultáneamente al paciente.

5.4.1 FORMAS DE DOSIFICACIÓN ORAL

Las composiciones farmacéuticas de la invención indicadas para administración oral pueden ser presentadas como formas de dosificación separadas, tales como, más no limitadas a tabletas (por ej: tabletas masticables), cápsulas y líquidos (por ej: jarabes de sabores). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos y pueden ser preparadas por métodos de farmacia que conocen las personas versadas en la técnica. Ver generalmente, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18 ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En una realización, una forma de dosificación preferida es una cápsula o tableta que comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) en una cantidad aproximada de 1, 2.5, 5, 10, 15, 20, 25 o 50 mg. En una realización específica, una forma de dosificación en cápsula o tableta comprende 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) en una cantidad entre 5 o 10 mg.

Formas de dosificación oral típica de la invención se preparan combinando los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas convencionales para hacer compuestos farmacéuticos. Los excipientes pueden tener una gran variedad de formas dependiendo del modo de preparación deseada para administración. Por ejemplo, excipientes indicados para uso en formas de dosificación oral líquida o en aerosol incluyen, más no se limitan a: agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, preservativos y agentes colorantes. Ejemplos de excipientes indicados para uso en formas de dosificación oral sólida (por ej: polvos, tabletas, cápsulas) incluyen, más no se limitan a almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes y agentes desintegrantes.

30

Por su facilidad de administración, las tabletas y las cápsulas representan las formas unitarias de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse por medio de técnicas acuosas o acuosas estándar. Dichas formas de dosificación pueden prepararse por cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación son preparadas mezclando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego dar la forma al producto en la presentación deseada si fuere necesario.

Por ejemplo, una tableta puede prepararse por compresión o moldeo. Las tabletas comprimidas pueden prepararse combinando en una en una máquina adecuada los ingredientes activos en forma de flujo libre tales como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente con un excipiente. Las tabletas moldeadas pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Ejemplos de excipientes que pueden utilizarse en las formas de dosificación oral de la invención incluyen, más no se limitan a: ligantes, rellenos, desintegrantes y lubricantes. Ligantes indicados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, más no se limitan a: almidón de maíz, almidón de papa u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ej: etil celulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetil celulosa sódica), polivinil pirrolidona, metil celulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropil metil celulosa (ej: Nos. 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de lo anterior.

Formas indicadas de celulosa microcristalina incluyen, más no se limitan a los materiales vendidos como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581, AVICEL-PH-105 (de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA) y mezclas de los mismos. Un ligante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetil celulosa sódica vendida como AVICE-RC-581. Excipientes o aditivos anhidros o de humedad baja incluyen AVICE-PH-103TM y Starch 1500 LM.

Ejemplos de rellenos indicados para uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que se mencionan aquí incluyen, más no se limitan a: talco, carbonato de calcio (por ej: gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de lo anterior. El ligante o relleno en las composiciones farmacéuticas de la invención está presente típicamente entre 50 y 99% por peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

3

Los desintegrantes se utilizan en las composiciones de la invención para proveer tabletas que se desintegren cuando se exponen a un ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante se pueden desintegrar durante almacenamiento, mientras que las que contienen muy poco desintegrante es posible que no se desintegren a una tasa deseada o bajo condiciones deseadas. Por ello, se debe utilizar una cantidad suficiente de desintegrante que no sea demasiada ni muy poca como que altere detrimentalmente la liberación de los ingredientes activos para hacer las formas de dosificación oral de la invención. La cantidad de desintegrante utilizada varía según el tipo de formulación, y las personas versadas en la técnica la pueden discernir fácilmente. Composiciones farmacéuticas típicas comprenden entre 0.5 y 15% por peso de desintegrante, preferiblemente entre 1 y 5% por peso de desintegrante.

Los desintegrantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, más no se limitan a agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, polacrilin potasio, glicolato de almidón sódico, almidón de papa o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizados, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y mezclas de lo anterior.

Lubricantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, más no se limitan a: estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral liviano, glicerina, sorbitol, manitol, polietileno glicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ej: aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de ajonjolí, aceite de oliva, aceite de maíz, aceite de soya), estearato de cinc, etil oleato, etil laureato, agar y mezclas de lo anterior. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice siloide (AEROSIL200, fabricada por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Plano, TX), CAB-O-SIL (un producto de dióxido de silicón criogénico vendido por Cabot Co. de Boston MA) y mezclas de lo anterior. Si se utilizan, los lubricantes son utilizados típicamente en una cantidad de menos de 1% por peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en que se incorporen.

Una forma de dosificación oral sólida de la invención comprende un compuesto inmunomodulador de la invención, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinil pirrolidona, ácido esteárico, sílice anhidra coloidal y gelatina.

5.4.2 FORMAS DE DOSIFICACIÓN DE LIBERACIÓN RETARDADA

Los ingredientes activos de la invención pueden administrarse por medio de liberación controlada o por dispositivos de entrega conocidos por las personas versadas en

la técnica. Ejemplos incluyen, más no se limitan a los que se describen en las Patentes U.S Nos: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556 y 5,733,566, cada una de las cuales se incorpora en este contexto por referencia. Dichas formas de dosificación pueden utilizarse para proveer liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos, utilizando por ejemplo, hidropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de lo anterior para proveer el perfil de liberación deseado en variadas proporciones. Las formulaciones de liberación controlada indicadas conocidas a las personas versadas en la técnica, incluidas las que se describen aquí, pueden seleccionarse fácilmente para uso con los ingredientes activos de la invención. De este modo, la invención abarca formas de dosificación unitaria para administración oral, tales como, más no limitadas a tabletas, cápsulas y cápsulas de gelatina adaptadas para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen el objetivo común de mejorar la terapia con medicamentos frente a la que logran sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en tratamiento médico se caracteriza porque se emplea un mínimo de estancia de medicamento para curar o controlar la condición en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del medicamento, frecuencia de dosis reducida y mayor cumplimiento del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar el tiempo de iniciación de la acción y otras características, tales como niveles de sangre del fármaco, y de este modo afectar la incidencia de efectos secundarios (o adversos).

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produzca rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar en forma gradual y continua las demás cantidades del fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico por un periodo de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de medicamento en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una tasa que reemplace la cantidad de fármaco que está siendo metabolizado y excretado el cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse por varias condiciones, incluidas, más no limitadas a pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

5.4.3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN PARENTERAL

Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a los pacientes por varias rutas, incluidas, más no limitadas a: subcutánea, intravenosa (incluida inyección de

bolo), intramuscular e intraarterial. Debido a que por lo general su administración desvía las defensas naturales de los pacientes contra contaminantes, preferiblemente, las formas de dosificación son estériles o que pueden ser esterilizadas antes de ser administradas al paciente. Ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, más no se limitan a soluciones listas para inyección, productos secos listos para ser disueltos o suspendidos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para ser inyectadas y emulsiones.

Las personas versadas en la técnica conocen muy bien cuales son los vehículos adecuados que se pueden utilizar para proveer las formas de dosificación parenteral de la invención. Ejemplos incluyen, más no se limitan a: Agua para Inyección USP; vehículos acuosos tales como, más no limitados a: Inyección de Cloruro de Sodio, Inyección de Ringer, Inyección de dextrosa, Inyección de Dextrosa y Cloruro de Sodio e Inyección de Ringer Lactada; vehículos miscibles en agua tales como, más no limitados a: alcohol etílico, polietileno glicol y polipropilén glicol; y vehículos no acuosos tales como, más no limitados a: aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de ajonjolí, etil oleato, isopropil miristato y bencil benzoato.

Compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos que se describen aquí también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral de la invención. Por ejemplo, se puede usar ciclodextrin y sus derivados para aumentar la solubilidad de un compuesto inmunomodulador de la invención y sus derivados. Ver por ej: Patente U.S. No. 5,134,127, la cual se incorpora en este contexto por referencia.

5.4.4 FORMAS DE DOSIFICACIÓN TÓPICA Y MUCOSAL

Las formas de dosificación tópica y mucosal de la invención incluyen, más no se limitan a aspersiones, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas ópticas u otras preparaciones oftálmicas u otras formas conocidas para los expertos en la técnica. Ver por ej: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16 y 18 ed. Mack Publishing, Easton PA (190 y 1990). Formas de dosificación adecuadas para el tratamiento de tejidos mucosos dentro de la cavidad oral pueden formularse como enjuagues bucales o geles orales.

Las personas versadas en la técnica conocen muy bien los excipientes adecuados (por ej: vehículos y diluentes) y otros materiales que pueden utilizarse para proveer las formas de dosificación tópica y mucosal que abarca esta invención y ello dependerá del tejido en particular al que se aplicará una determinada composición farmacéutica o dosificación. Con este hecho en mente, excipientes típicos incluyen, más no se limitan a: agua, acetona, etanol, etilén glicol, propilén glicol, butan-1,3-diol, isopropil miristato, isopropil palmitato, aceite mineral y mezclas de lo mismo para formar soluciones, emulsiones o geles que no sea tóxicas y que sean farmacéuticamente aceptables. Si se desea, a las composiciones farmacéuticas se les puede agregar humectantes. En la técnica

se conocen bien algunos ejemplos de dichos ingredientes adicionales. Ver por: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16 y 18 ed. Mack Publishing, Easton, PA (1980 y 1990).

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también puede ajustarse para mejorar la entrega de uno o más ingredientes activos. Igualmente, se puede ajustar la polaridad de un vehículo solvente, su resistencia iónica o tonicidad para mejorar la entrega. A las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación también se les pueden agregar compuestos tales como estearatos a fin de alterar de manera ventajosa la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos con el fin de mejorar la entrega. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsificante o surfactante, y como agente para mejorar la entrega o mejorar la penetración. Para ajustar aún más las propiedades de la composición resultante se pueden usar diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos.

6. EJEMPLOS

Algunas realizaciones de la invención se ilustran por medio del siguiente ejemplo no limitante.

6.1 ESTUDIOS TOXICOLÓGICOS

Se investigaron los efectos de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) en la función cardiovascular y respiratoria en perros anestesiados. Se emplearon dos grupos de perros Beagle (2/sexo/grupo). Un grupo recibió tres dosis del vehículo solamente y el otro recibió tres dosis ascendientes de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (2, 10 y 20 mg/kg). En todos los casos, las dosis de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona o el vehículo fueron administrados sucesivamente vía infusión a través de la vena yugular separadas por intervalos de al menos 30 minutos.

Los cambios cardiovasculares y respiratorios inducidos por 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona fueron mínimos en todas las dosis en comparación con el grupo de control del vehículo. La única diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de vehículo y el grupo de tratamiento fue un pequeño aumento en la presión arterial (de 94 mmHg a 101 mmHg) luego de la administración de una dosis baja de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. Este efecto duró aproximadamente 15 minutos y no se observó en dosis más altas. Los desvíos en el flujo sanguíneo femoral, parámetros respiratorios e intervalo Qtc fueron comunes tanto para el grupo de control como para el grupo tratado y no se consideraron relacionados con el tratamiento.

6.2 ESTUDIOS CLÍNICOS EN PACIENTES

6.2.1 TRATAMIENTO DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Se administró 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) oralmente a pacientes con leucemia linfocítica crónica (CLL) refractoria o reincidente en una cantidad de 25 mg por día durante 21 días seguidos por siete días de descanso en un ciclo de 28 días. Se registraron 27 pacientes con una edad promedio de 64 años (rango:47-75). Diez y siete pacientes tenían la enfermedad en Etapa III o IV. En los días 0, 7 y 30 se midieron los recuentos de linfocitos absolutos. La respuesta se evaluó en el día 30 y de allí en adelante mensualmente utilizando el criterio NCI-WG 1996. Pacientes con enfermedad estable o con una mejor respuesta continuaron en la terapia por un máximo de 12 meses, mientras que los pacientes con la enfermedad progresiva recibieron rituximab (375 mg/m²) agregado al Revlimid®. Los pacientes fueron considerados evaluables para respuesta si completaban al menos dos meses de tratamiento.

Todos los pacientes estuvieron disponibles para toxicidad y 13 de 18 pacientes disponibles para evaluación de respuesta. Nueve pacientes en tratamiento fueron tempranos para evaluación de respuesta. Cinco pacientes alcanzaron una respuesta completa y cuatro pacientes una respuesta parcial. Tres pacientes lograron enfermedad estable (continuada en el tratamiento). La tasa de respuesta total en los 13 pacientes evaluables fue de 69%, mientras que la tasa de respuesta objetiva definida como (respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable) fue de 9.23%. Solo un paciente tuvo enfermedad progresiva luego de tres meses de tratamiento.

El perfil de toxicidad fue predecible y manejable. La reacción de erupción (por ej: hinchazón blanda de los nodos linfáticos, congestión del sinus y/o sarpullido) fueron los efectos secundarios comunes que se observaron. Otros efectos secundarios fueron síndrome de lisis tumoral, toxicidades hematológicas grado 3 / 4 y neutropenia febril.

El resultado del estudio demuestra que Revlimid® es efectivo para el tratamiento de leucemia, en particular para leucemia linfocítica crónica

6.2 TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE REINCIDENTE

Se administró 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona (Actimid™) a pacientes con mieloma múltiple reincidente/refractorio. El estudio se hizo en cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas. La edad de los pacientes era al menos de 18 años a quienes se les había diagnosticado mieloma múltiple (con paraproteína en suero y/u orina) y considerados refractarios para el tratamiento luego de al menos dos ciclos de tratamiento o que habían recaído luego de dos ciclos de tratamiento.

De acuerdo con los criterios del Grupo de Oncología Suroeste (*Southwest Oncology Group*) (SWOG), pacientes con enfermedad progresiva en su régimen anterior son considerados refractarios al tratamiento. La recaída/reincidencia siguiente a remisión se define como un aumento del >25% en componente M de los niveles de línea base;

reaparición de la paraproteína M que había desaparecido anteriormente; o un aumento definitivo en el tamaño y número de las lesiones del hueso lítico demostrado por radiografía. Los pacientes pudieron haber tenido una terapia anterior con talidomida, siempre y cuando pudieran tolerar el tratamiento. Para todos los pacientes se requirió un estado de desempeño Zubrod de 0 a 2.

Se administra 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona a pacientes en dosis de 1, 2, 5, o 10 mg/día hasta durante 4 semanas; en cada nivel de dosis se registran tres pacientes. La dosis se administra aproximadamente a la misma hora todas las mañanas; todas las dosis son administradas en ayunas (sin comer por al menos dos horas antes de recibir la dosis y dos horas después de recibirla). Las dosis de 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona son administradas en forma ascendente de modo que los pacientes en el primer grupo reciben la dosis más baja de 4-(Amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona (1 mg/día) y la escalación al siguiente nivel de dosis más alto se hace una vez se verifica la seguridad y tolerabilidad de la dosis actual. Si ninguno de los tres pacientes adicionales experimentan DLT, se hace la escalación al siguiente nivel de dosis; las escalaciones de las dosis continúan así hasta que se establezca MTD o se alcance la dosis diaria máxima (10 mg/día). Sin embargo, si uno de los tres pacientes adicionales experimenta DLT, se llega al MTD. Si dos o más de los tres pacientes adicionales experimentan DLT, se determina que se ha excedido el MTD y se registran tres pacientes adicionales al nivel de dosis anterior para confirmar el MTD. Una vez se identifique el MTD, se registran otros cuatro pacientes a ese nivel de dosis de modo que un total de 10 pacientes sea tratado en el MTD.

Las muestras de sangre para análisis de parámetros farmacocinéticos se hace los días 1 y 28 de acuerdo con el siguiente programa de muestras: pre-dosis, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas posteriores a la dosis. Se toma otra muestra de sangre en cada visita semanal para determinar los niveles de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. También se toman muestras de orina de fondo de acuerdo con los siguientes intervalos de tiempo posteriores a la dosificación: 0 a 4, 4 a 8, 8 a 12 y 12 a 24 horas. Las evaluaciones de seguridad se hacen monitoreando los eventos adversos, signos vitales, ECG, evaluaciones de laboratorio clínico (química de la sangre, hematología, fenotipo de los linfocitos y urianálisis) y examen físico en tiempos específicos durante el estudio.

Las Tablas 1 y 2 presentan los resultados de los análisis farmacocinéticos provisionales obtenidos luego de administración única y múltiple de dosis de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona a pacientes con mieloma múltiple. Estos datos muestran que 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona se absorbió de manera constante en todos los niveles de dosis en pacientes con mieloma múltiple

reincidente. Las concentraciones máximas de plasma ocurrieron a un promedio T_{max} de entre 2.5 y 2.8 horas posteriores a la dosis en el Día 1 y entre 3 y 4 horas posteriores a la dosis en la Semana 4. En todas las dosis, las concentraciones de plasma bajaron en forma monofásica luego de alcanzar C_{max} . El comienzo de la fase de eliminación ocurrió entre 3 y 10 horas posteriores a la dosis en el Día 1 y en la Semana 4, respectivamente.

Estos datos también demostraron que luego de 4 semanas de dosificación, 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona se acumuló a un grado pequeño (relaciones de acumulación promedio ~ 1.02 a 1.52 y ~ 0.94 a 1.62 para C_{max} y $AUC_{(0-\tau)}$, respectivamente. Hubo casi un aumento proporcional en dosis en los valores $AUC_{(0-\tau)}$ y C_{max} con aumento de dosis. Una dosis cinco veces de 4-(amino)-2-(2,6-dioxo(3-piperidil))-isoindolin-1,3-diona produjo un aumento de 3.2 y 2.2 veces en los valores C_{max} en el Día 1 y en la Semana 4, respectivamente. Igualmente, un aumento de cinco veces en la dosis resultó en un aumento de 3.6 y 2.3 veces en los valores $AUC_{(0-\tau)}$ en el Día 1 y en la Semana 4, respectivamente.

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos de ActimidTM en pacientes con mieloma múltiple reincidente.

Parámetro		1 mg (N=6)	2 mg (N=2)	5 mg (N=3)
Día 1				
C_{max}	ng/mL	15.03 (4.04)	24.4* (12.1)	48.56 (14.03)
T_{max}	h	3.3 (2.6)	2.7* (0.3)	2.3 (0.3)
$AUC_{(0-\infty)}$	ng.h/mL	152.90 (36.62)	279.18 (51.10)	593.10 (335.23)
$AUC_{(0-\tau)}$		134.21 (27.14)	249.57 (29.26)	520.94 (267.32)
$t_{1/2}$	h	7.3 (3.4)	6.3 (1.4)	6.5 (2.2)
CL/F	mL/min	114.75 (29.20)	121.43 (22.22)	182.31 (117.06)
Vz/f	L	69.55 (44.97)	65.31 (2.80)	87.24 (22.61)

$\tau = 24$ horas N/A

Tabla 2

Parámetros farmacocinéticos de ActimidTM luego de dosis orales múltiples (1, 2 y 5 mg/día) en pacientes con mieloma múltiple reincidente

Parámetro		1 mg (N=5)	2 mg (N=2)	5 mg (N=3)
Semana 1				
C_{max}	ng/mL	23.20 (7.48)	30.05* (15.64)	58.07 (38.08)
T_{max}	h	3.6 (1.5)	2.8* (0.3)	5.0 (2.6)
$AUC_{(0-\infty)}$	ng.h/mL	N/A	N/A	N/A
$AUC_{(0-\tau)}$		239.31 (122.59)	269.36 (186.34)	597.24 (354.23)
$t_{1/2}$	h	6.2* (0.6)	7.7 (2.8)	7.8 (4.0)
CL/F	mL/min	87.85 (48.48)	162.68 (112.54)	207.50 (175.41)
Vz/f	L	41.35* (8.84)	95.04 (35.39)	103.95 (27.25)

$\tau = 24$ horas

N/A = No disponible

*N = 3 pacientes

6.2.3 TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE REINCIDENTE

Se hicieron dos estudios clínicos de Fase 1 de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (Revlimid®) para identificar la dosis máxima tolerada (MTD) en pacientes con mieloma múltiple refractorio o reincidente. Estos estudios también han caracterizado el perfil de seguridad de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona cuando se administra oralmente 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona hasta por 4 semanas. Los pacientes comenzaron el tratamiento con 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona a una dosis de 5 mg/día con escalación subsiguiente a 10, 25, y 50 mg/día. Los pacientes fueron registrados para un estudio de 28 días en su dosis asignada, con la opción de tratamiento extendido para los pacientes que no mostraran progreso de la enfermedad o experimentaran toxicidad limitante de dosis (DLT). En cada visita se evaluaron eventos adversos en los pacientes y la severidad de estos eventos se clasificó de acuerdo con los Criterios de Toxicidad del *Nacional Cancer Institute* (NCI). Se discontinuó el tratamiento a los pacientes en caso de que experimentaran DLT (toxicidad no hematológica Grado 3 o mayor, o toxicidad hematológica Grado 4).

En este estudio se registraron 27 pacientes. Todos los pacientes tenían mieloma múltiple reincidente y 18 (72%) fueron refractorios a terapia de salvamento. Entre estos pacientes, 15 habían tenido trasplante autólogo de células de tallo y 16 pacientes habían recibido anteriormente tratamiento con talidomida. El número promedio de regímenes anteriores fue de 3 (rango 2 a 6).

Se tomaron muestras de sangre y orina para análisis de los parámetros farmacocinéticos en los Días 1 y 28. Las muestras de sangre se recolectaron de acuerdo con el siguiente programa de toma de muestras: pre-dosis, 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 18 y 24 horas posteriores a la dosis. Adicionalmente, se tomó una muestra de sangre en cada visita clínica semanal para determinación de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. Se tomaron muestras de orina de acuerdo con los siguientes intervalos de tiempo posteriores a la dosificación: 0 a 4, 4 a 8, 8 a 12 y 12 a 24 horas. La respuesta al tratamiento se evaluó por cuantificación de proteína M (inmunolectroforesis) de suero y una toma de orina de 24 horas, con limpieza de creatinina y se hicieron cálculos de proteína de 24 horas en el momento de la selección, línea de base, Semanas 2 y 4, y de allí en adelante, mensualmente (o en terminación temprana). También se hicieron aspiraciones de la médula ósea y/o biopsia del ejido en los Meses 3, 6 y 12 si la concentración de suero de paraproteína de un paciente o si la excreción de orina de 24 horas bajaba al siguiente nivel más bajo, con base en los mejores criterios de respuesta. A continuación se resumen los resultados preliminares del tratamiento de 28 días.

Los análisis farmacocinéticos preliminares basados en estos dos estudios indicaron que los valores AUC y C_{max} aumentan proporcionalmente con la dosis luego de administración simple y múltiple en paciente con mieloma múltiple (como se observa en voluntarios sanos). Además, no hubo evidencia de acumulación con la dosis múltiple, ya que la dosis simple $AUC_{(0-\infty)}$ fue comparable a la dosis múltiple $AUC_{0-\tau}$ luego de la misma dosis de 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. Igual que estudios con voluntarios sanos, se observaron picos dobles. La exposición en pacientes con mieloma múltiple pareció ser levemente más alta con base en los valores C_{max} y AUC en comparación con voluntarios masculinos sanos, mientras que la limpieza en pacientes con mieloma múltiple fue más baja que en voluntarios sanos, acorde con su función renal deficiente (tanto como consecuencia de su edad como de su enfermedad). Finalmente, la vida media de 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona fue más corta que en voluntarios sanos (promedio 8 horas, hasta 17 horas).

En este estudio, el primer grupo de 3 pacientes se trató durante 28 días a 5 mg/día sin ninguna toxicidad limitante de dosis (DLT). El segundo grupo de pacientes comenzó la terapia a 10 mg/día. Los pacientes en el segundo grupo de 10 mg/día de 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona toleraron bien el tratamiento.

6.2.4 TRATAMIENTO DE MIELOMA MÚLTIPLE REINCIDENTE O REFRACTORIO

Pacientes con mieloma múltiple Dune-Salmon etapa III, reincidente y refractorio, que no hayan tenido éxito al menos con tres regímenes previos o que hayan presentado un deficiente desempeño, neutropenia o trombocitopenia, son tratados hasta con cuatro ciclos de combinación de melphalan (50 mg por vía intravenosa), un compuesto inmunomodulador de la invención (entre 1 y 150 mg diarios por vía oral), y dexametasona (40 mg/día oralmente en los días 1 a 4) cada cuatro a seis semanas. El tratamiento de mantenimiento consistente de una administración diaria de un compuesto inmunomodulador de la invención y dexametasona mensualmente se continúa hasta el progreso de la enfermedad. La terapia con un compuesto inmunomodulador de la invención en combinación con melphalan y dexametasona es altamente activa y generalmente es tolerada en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido un fuerte tratamiento con pronóstico deficiente.

Las realizaciones de la invención que se describen arriba son únicamente para fines de ejemplos, y las personas versadas en la técnica reconocerán o podrán determinar, mediante experimentación rutinaria, numerosos equivalentes de compuestos, materiales y procedimientos específicos. Todos estos equivalentes se consideran estar dentro del alcance de la invención y se abarcan por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para tratar leucemia en un ser humano, que comprende administrar a un ser humano que la requiera, una cantidad terapéuticamente efectiva de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona.
2. El método de la reivindicación 1, en donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda o leucemia mieloblástica aguda.
3. El método de la reivindicación 1, en donde la leucemia es reincidente, refractoria o resistente a la terapia convencional.
4. El método de la reivindicación 1, en donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica.
5. El método de la reivindicación 4, en donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica, refractoria o reincidente.
6. Un método para el tratamiento de leucemia, que comprende administrar a un paciente que lo requiera, una cantidad terapéuticamente efectiva de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona y una cantidad terapéuticamente efectiva de un segundo agente activo.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el segundo agente activo es un anticuerpo, un factor de crecimiento hematopoyético, citoquina, agente anticáncer, antibiótico, inhibidor de cox-2, agente inmunomodulador, agente inmunosupresor, corticosteroide, o un mutante o derivado farmacológicamente activo de lo mismo.
8. El método de la reivindicación 6, en donde el segundo agente activo es rituximab.
9. El método de la reivindicación 8, en donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogenosa aguda o leucemia mieloblástica aguda.
10. El método de la reivindicación 8, en donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica.
11. El método de una de las reivindicaciones 1-10, en donde la cantidad de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrada es entre 1 y 50 mg por día.
12. El método de la reivindicación 11, en donde la cantidad de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrada es de aproximadamente 5, 10 o 25 mg por día.

13. El método de una de las reivindicaciones 1-10, en donde la cantidad de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrada es de aproximadamente 1, 2.5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 mg por día.

14. El método de una de las reivindicaciones 1-10, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrado es enantioméricamente pura.

15. El método de la reivindicación 14, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrado es enantiómero S.

16. El método de la reivindicación 14, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrado es enantiómero R.

17. El método de una de las reivindicaciones 1-10, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona es administrado en forma de cápsula o tableta.

18. El método de una de las reivindicaciones 1-10, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona es administrado en una cantidad aproximada de 25 mg por día durante 21 días, seguidos por siete días de descanso, en un ciclo de 28 días.

19. El método de la reivindicación 18, que además comprende administrar rituximab en una cantidad de 375 mg/m².

20. El método de la reivindicación 6, en donde el segundo agente activo es fludarabina.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la leucemia es leucemia linfocítica crónica.

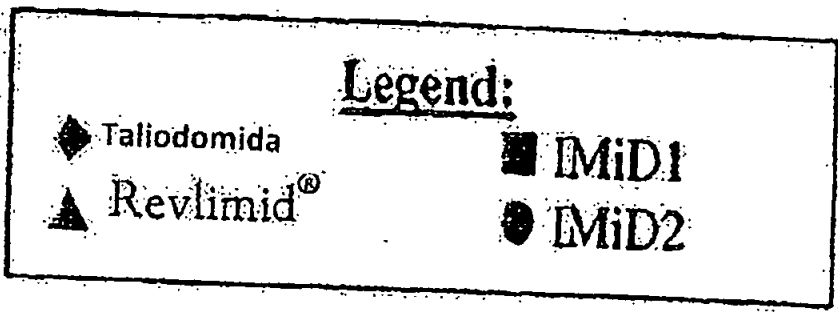
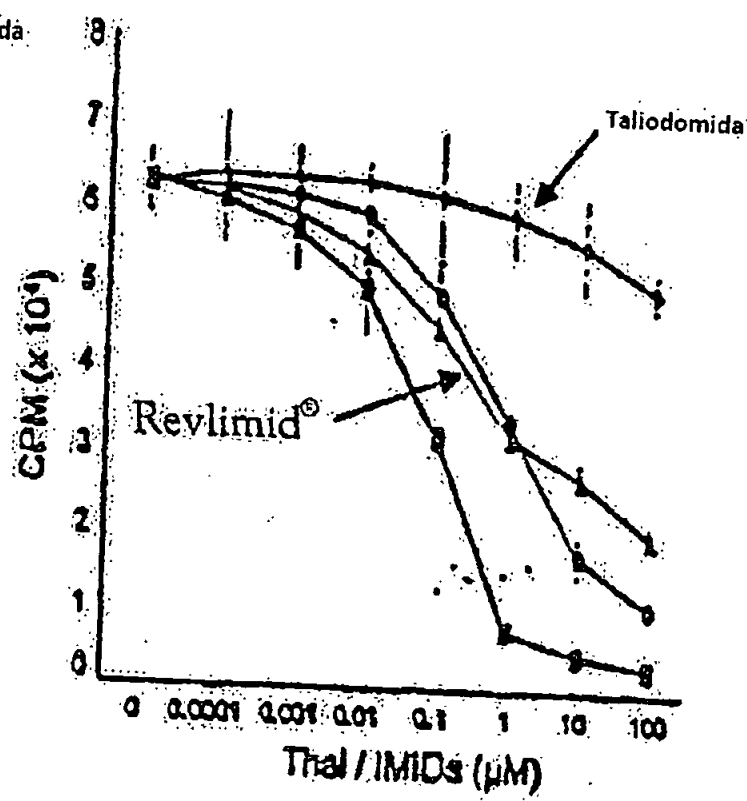
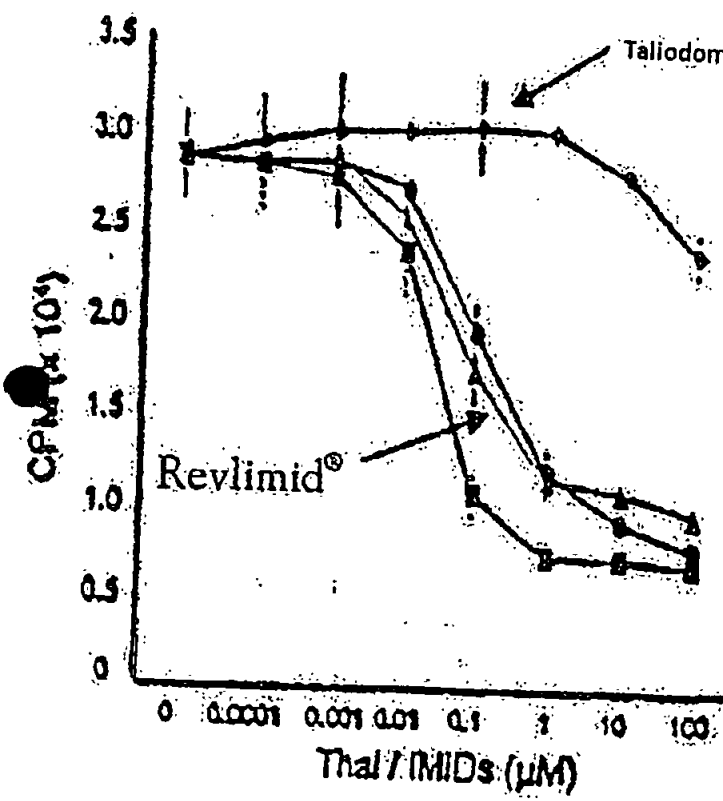
22. El método de la reivindicación 1, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona es administrado por vía oral.

23. El método de la reivindicación 22, en donde 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona administrado en forma de cápsula.

FIGURA 1
Efectos de Revlimid(R) y Talidomida en Proliferación en Células MM

Células MM.1S

Células HS Sultan





APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by L. Edelen

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U. S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

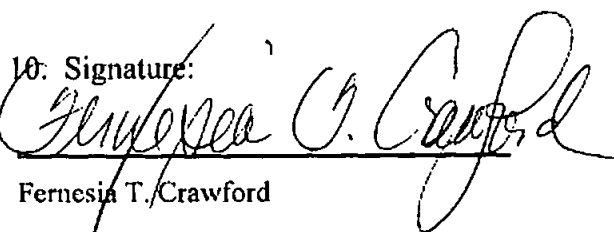
6. the twenty-seventh of March, 2008

7. by Assistant Authentication Officer, United States Department of State

8. No. 08017413-1

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Fernesia T. Crawford

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

23 ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

44

A 1691365

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 21, 2008

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 23, 2007.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



L. Edele

L. EDELEN
Certifying Officer

Como Notario Veintiséis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

23 ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

OFFICE OF PUBLIC RECORDS

02-28-2007

Express Mail No. EV532862685US

FEB 23 AM 11:24



ET

Attorney Docket Number
9516-427-999

FINANCE SECTION

103376639

Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the United States Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Name of conveying party: James B. Zeldis		2. Name and address of receiving party: Name: <u>Celgene Corporation</u> Address: <u>86 Morris Avenue</u> <u>Summit, New Jersey 07901</u>	
3. Additional name(s) of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		Country (if other than USA):	
4. Nature of conveyance: Assignment Merger Security Agreement Change of Name Other			
Execution Date: <u>February 21, 2007</u>			
Application number(s) or patent number(s): <u>11/244,117</u>			
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is:			
A. Patent Application No.(s)		B. Patent No.(s)	
Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No			
5. Name and address of party to whom correspondence concerning document should be mailed: JONES DAY 222 East 41st Street New York, New York 10017		6. Number of applications and patents involved: <u>1</u>	
		7. Total fee (37 CFR 3.41): \$ <u>40.00</u> Please charge to the deposit account listed in Section 8.	
		8. Deposit account number: <u>503013</u>	

DO NOT USE THIS SPACE

9. Statement and signature.

To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document.

Yeahsil Moon 52,042 February 23, 2007
Name of Person Signing Reg. No. Signature Date
For Anthony Insogna, Reg. No. 35,203

Total number of pages including cover sheet: 2

Mail documents to be recorded with required cover sheet information to:
Mail Stop Assignment Recordation Services
Director of the United States Patent and Trademark Office
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Como Notario Veintiseis del Circulo de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C., Colombia.

23 ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

NYSD: 1594694.1

NYL-3967780v1

PATENT

REEL: 018969 FRAME: 0327

46
SOLE

ASSIGNMENT

EAS, I, Jerome B. Zeldis, ASSIGNOR, citizen of the United States, residing at 157 Christopher Drive, 08540, am the inventor of the invention in METHODS USING 3-(4-AMINO-1-OXO-1,3-DIHYDRO-1H-PIPERIDINE-2,6-DIONE FOR TREATMENT OF CERTAIN LEUKEMIAS for which I have application for a Patent of the United States

executed on ☐ even date herewith or ☐

Identified by Jones Day docket no. 009516-0427-999

is filed on October 4, 2005, Application No. 11/244,117

authorize and request attorney(s), at Jones Day, to insert here in parentheses (Application number, _____) the filing date and application number of said application when known.

AS, CELGENE CORPORATION, 86 Morris Avenue, Summit, New Jersey 07901, U.S.A., ASSIGNEE, is desirous of my entire right, title and interest in, to and under the said invention and the said application:

NOW, THEREFORE, in consideration of the sum of One Dollar (\$1.00) to me in hand paid, and other good and consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, I, the said ASSIGNOR, have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, transfer and set over, unto the said ASSIGNEE, its legal representatives and assigns, my entire right, title and interest in, to and under the said invention, and the said States application and all divisions, renewals and continuations thereof, and all Patents of the United States to be granted thereon and all reissues and extensions thereof; and all applications for industrial property including, without limitation, all applications for patents, utility models, and designs which may hereafter be said invention in any country or countries foreign to the United States, together with the right to file such claims and the right to claim for the same the priority rights derived from said United States application under the laws of the United States, the International Convention for the Protection of Industrial Property, or any other international agreement or the domestic laws of the country in which any such application is filed, as may be applicable; forms of industrial property protection, including, without limitation, patents, utility models, inventors' certificates and designs which may be granted for said invention in any country or countries foreign to the United States and all renewals, renewals and reissues thereof;

AND I HEREBY authorize and request the Commissioner for Patents and any Official of any country or countries to the United States, whose duty it is to issue patents or other evidence or forms of industrial property protection on applications as aforesaid, to issue the same to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, in accordance with the terms of this instrument.

AND I HEREBY covenant and agree that I have full right to convey the entire interest herein assigned, and that I have not executed, and will not execute, any agreement in conflict herewith.

AND I HEREBY further covenant and agree that I will communicate to the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, any facts known to me respecting said invention, and testify in any legal proceeding, sign all papers, execute all divisional, continuing, reissue and foreign applications, make all rightful oaths, and generally do everything possible to aid the said ASSIGNEE, its successors, legal representatives and assigns, to obtain and enforce industrial property protection for said invention in all countries.

IN TESTIMONY WHEREOF, I hereunto set my hand and seal this 21 day of February, 2007

of New Jersey,
County of Union, SS:

J. B. Zeldis

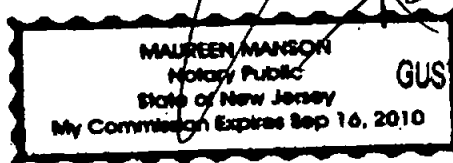
L.S.

On February 21, 2007, before me, Maureen Manson, Notary Public, personally appeared Jerome Zeldis, personally known to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that he/she executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or the entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

Como Notario Veintiséis del Circuito de Bogotá hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado Bogotá D.C. - Colombia.

WITNESS my hand and official seal

23 ABR 2008



GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

NY1-3966297v1

RECORDED: 02/23/2007

PATENT
REEL: 018969 FRAME: 0328

29

EN BLANCO
NOTARIA VEINTISEIS

U.S.D.
S.N.
P.A.T.E.

Como Notario Veintiseis del Circuito de
Bogotá, hago constar que esta copia
coincide con original que se ha presentado
Bogotá D.C. - Colombia.

23-ABR 2008

GUSTAVO SAMPER RODRIGUEZ
NOTARIO VEINTISEIS

PATENT COOPERATION TREATY

48

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

SEP 4 2007

PCT *parisi Moon*

To:

INSOGNA, Anthony, M.
Jones Day
222 East 41 Street
New York, NY 10017-6702
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27.08.2007

Applicant's or agent's file reference
9516-427-228

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2006/038844

International filing date (day/month/year)
03.10.2006

Priority date (day/month/year)
04.10.2005

Applicant
CELGENE CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Authorized Officer

SCHLEMMER, M

Tel. +49 89 2399-8082



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

49

Applicant's or agent's file reference 9516-427-228		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/US2006/038844		International filing date (day/month/year) 03.10.2006	Priority date (day/month/year) 04.10.2005	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K31/454				
Applicant CELGENE CORPORATION				
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☒ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application				
Date of submission of the demand 2007-04-30		Date of completion of this report 27.08.2007		
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Zimmer, Barbara Telephone No. +49 89 2399-0 		

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/038844

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

Description, Pages

1-38 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

Drawings, Sheets

1/1 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No. 5
PCT/US2006/038844

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. 1-23 with regard to industrial applicability

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-23 with regard to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*).
- ☐ no international search report has been established for the said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
 - ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
 - ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/US2006/038844

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>12,13,15,16,18,20,21,23</u>
	No: Claims	<u>1-11,14,17,19,22,23</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-23</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>see item III</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/038844

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Reference is made to the following documents:

D1: XP009077232

D2: WO-A-2004/ 103274

D3: WO-A-03/ 09907

2. Novelty

Prior art document D1 discloses the use of the immunomodulatory agent lenalidomide (Revlimid®) with or without a second active agent, such as rituximab, for the treatment of relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia (abstract).

The use of lenalidomide for the treatment of cancer, such as leukemia is further known from D2 (claims 6 and 12)

It is thus novelty destroying for the subject-matter of claims 1-11, 14, 17, 19, 22 and 23 of the present application (Art. 33(2) PCT).

3. Inventive Step

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/038844

- 3.1 Inventive step cannot be assessed when the requirements of novelty are not met. However, in the light of the above cited prior art, it appears that the problem underlying the present patent application lies in the provision of a further therapeutic use of the immunomodulatory agent lenalidomide. The claimed subject-matter relates, in the light of the above cited prior art to an obvious solution of the problem.
- 3.2 Although the subject-matter of claims 20 and 21 seems to be novel in view of the cited prior art, it does not involve an inventive step for the following reasons: The use of fludarabine in combination with an immunomodulatory compound, such as lenalidomide, for the treatment of leukemia is disclosed in D2 (p. 37, l. 1-3) and from D3 it is further known that fludarabine is used for the treatment of chronic lymphocytic leukemia (p.7, l. 19-21).
- 3.3 Dependent claims 12, 13, 15, 16 and 18 do not appear to contain any additional features which involve an inventive step when combined with the subject-matter of any claim to which they refer. Dependent claims are only allowable when related to a patentable independent claim (Rule 6.4 PCT).
- 3.4 As a result, the subject-matter of claims 1-23 does not seem to involve an inventive step (Art. 33(3) PCT).
4. For the assessment of the present claims 1-23 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VII

Certain defects in the international application

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/038844

As the expressions "not limited to" frequently used in the description and paragraph [0137] are not deleted, the requirements of Rules 5 and 9.1 PCT are not met.

Re item VIII

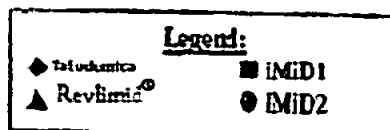
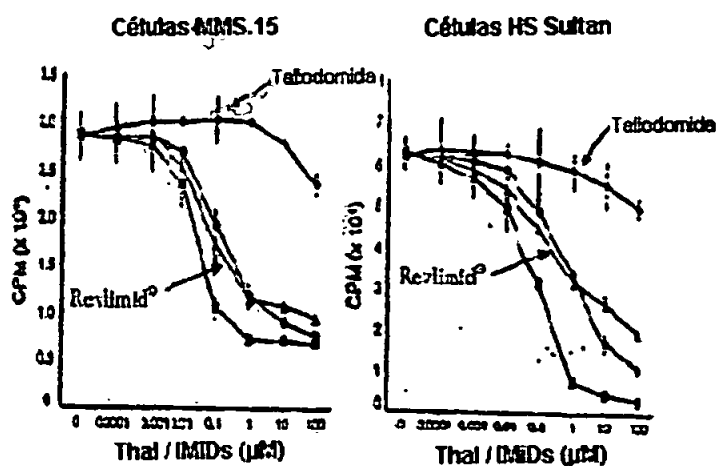
Certain observations on the international application

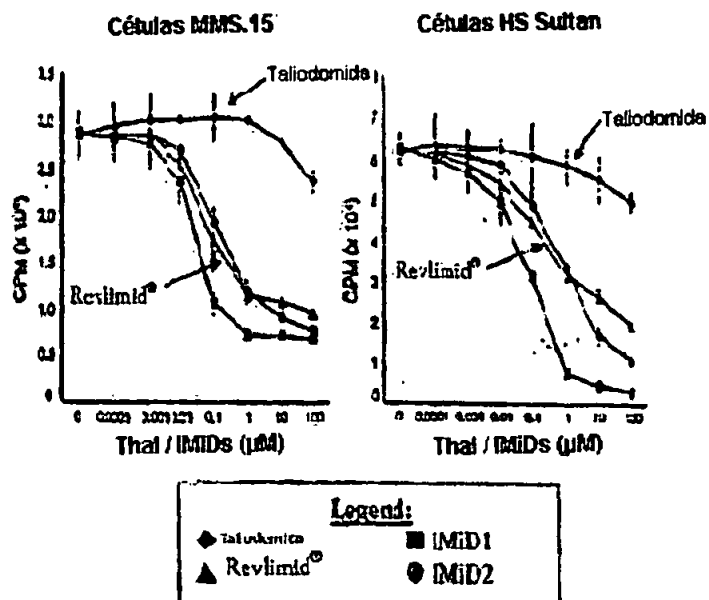
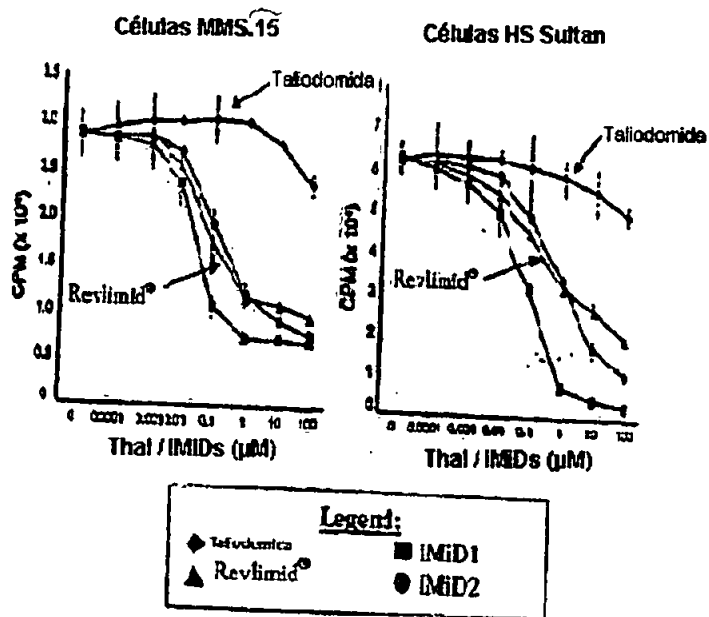
1. The term "about", particularly when applied to a range, detract from the general clarity and should be deleted throughout the description and in claims (Art. 6 PCT).
2. The application numbers of US-patents ([0005] and [0055]) should be replaced by the correspondent publication numbers (Art. 6 PCT).

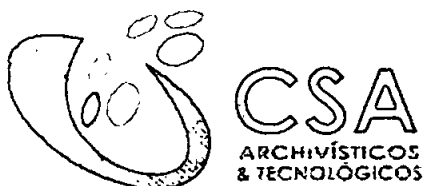
Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS
APARTADO AEREO 251473
BOGOTA, COLOMBIA

J2







INFORME
DE MANTENIMIENTO PREVENTIVO

CÓDIGO: IF-FM-005
VERSIÓN: 1
FECHA: 21/04/2007

Fecha del
Informe:

DD - MM - AAAA

03 - 08 - 2009

Nombre del Proyecto
o Dirección

Almacén

Coordinador o Director

Código Del Equipo	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop
USW31704QP							
Código Del Equipo 10Y69	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop
Código Del Equipo 91283	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop
Código Del Equipo 22XHN	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop
Código Del Equipo	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop
Código Del Equipo	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop
Código Del Equipo	CPU	Monitor	Teclado	Mouse	Impresora	Escáner	Fotocop

Observaciones:

Realizado Por: _____

Recibido a Satisfacción (Usuario) _____

Vo. Bo. Ing. De Soporte _____



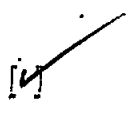
No. 08-044733-00000-0000

Fecha: 2008-05-02 12:19:33 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 411 PRESENTACION Folios: 57



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION



MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Descripción de la invención []
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha

59

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE

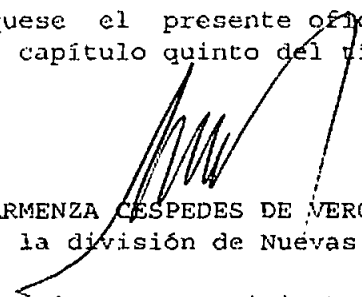
REFERENCIA	Radicación No.	8 44733
	Solicitud internacional	PCT/US2006/038844
	Fecha inicio fase nacional	04/05/2008
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	6768

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 MAYO 2008
adpall