



Superintendencia de Industria y Comercio

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



00 24855

Radicación : 03024855 00000000

Fecha (ADM) : 2000-04-05 17:16:38

Trámite : 032 PATENTES D

Dependencia: 2323 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 63

1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

DATOS DEL SOLICITANTE

(1) Nombres y Apellidos o Razón Social

SCHERING CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

Departamento o Estado

Estado de New Jersey

Dirección

Kenilworth

Ciudad

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

CARLOS R. OLARTE

Dirección

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

Ciudad

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(2) Nombre del Inventor (es)

MARY ELLEN RYBAK, ESTHER HELEN ROSE.

Identificación

Dirección

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(3) Título de la Invención

TERAPIA PARA LA LEUCEMIA MIELOCITICA CRONICA.

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Abril 8, 1999

(31) No. Solicitud

09/288,369

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(4) CLASIFICACION INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- ☒ Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica
- ☒ Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC **Adjunto**
- ☒ Recibo de la tasa respectiva
- ☐ Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación
- ☐ Si se reivindica prioridad Andina:
- ☐ Copia de la primera solicitud
- ☐ Traducción oficial
- ☐ Si se reivindica prioridad Unionista:
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud
- ☐ Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- ☐ Traducción simple
- ☒ Capítulo descriptivo
- ☐ Dibujos, planos necesarios
- ☒ Capítulo reivindicatorio
- ☒ Tarjeta archivo propietarios según formato
- ☒ Tarjeta archivo temático según formato
- ☒ Extracto para publicación según formato
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms
- ☐ Otros Documentos

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

FIRMA 



3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

MIT. 000270002

SUPERINTENDENCIA I COMERCIO

Radicación: 00024055 00003800

Folios: 63

Fecha (AMT): 2000-04-05 17:18:36

Fuente: 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 41: CRESE IFC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

1111 DONOBIERADICION

POSITANTE	TIPO PAIS	DANCE	ENCUPOAL	CIOT	AL. 1.00	AL. 2.00
BARRO CORRAL PROPIET	CONSIGNACION	DANCE POPULAR	ENCUPOAL	001 0000 0	200000	2000000000

1111 DONOBIERADICION

CANT. REVENIDOR	REVENIDOR	TOTAL DE CANT.
-----------------	-----------	----------------

1 00000 0000000000

1111 0000 0000 0000 0000 0000

0000 0000

0000 0000

1111 00000000 0000 0000

REPROducible

DE DADA ALIADO AL CARGO

12/10/99

TRADUCCION OFICIAL No. 754/99 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del Traductor. Esta es una Traducción Oficial efectuada el día 13 de diciembre de 1999 por la Sra. María Teresa Lara R., c.c. 41.568.055 de Bogotá, Traductora Oficial según Resolución No. 01016 del 2 de octubre de 1998, expedida por el Ministerio de Justicia.

=====

Poder otorgado por SCHERING CORPORATION para su representación en relación con asuntos de propiedad industrial en Colombia. Certificación notarial suscrita por Marguerite Lacorte, Notario Público del Estado de Nueva Jersey, y legalizaciones subsiguientes.

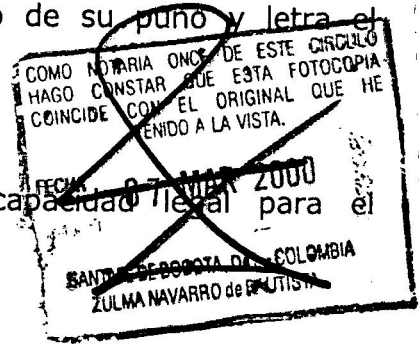
EL PODER NO SE TRADUCE POR ENCONTRARSE EN INGLES Y ESPAÑOL EN EL DOCUMENTO ORIGINAL.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 29 días del mes de septiembre de 1999, la suscrita Notario

DA FE

1. Que Carl W. Battle, mayor y domiciliado en 53 South Mountain Avenue, Maplewood, Nueva Jersey 07040 E.U.A., suscribió de su puño y letra el documento que antecede.
2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.
3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

Funcionario Debidamente Autorizado de la persona jurídica SCHERING CORPORATION.

4. Que la persona jurídica SCHERING CORPORATION, con sede en 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, Nueva Jersey 07033-0530, E.U.A., está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.
6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

Certificado de Constitución, según ha sido modificado, fechado el 4 de abril de 1996

Certificado de Constitución Actualizado, registrado el 16 de junio de 1997

(Fdo.) Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notario Público de Nueva Jersey

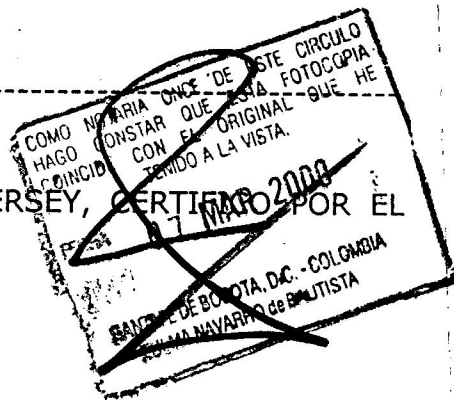
Mi comisión expira el 7 de octubre del 2003

(Sello notarial
en relieve)

EL SUSCRITO, TESORERO DEL ESTADO DE NUEVA JERSEY, CERTIFICA POR EL
PRESENTE QUE

MARGUERITE LA CORTE

la funcionaria cuyo nombre suscribe el certificado de reconocimiento, prueba o testimonio que acompaña el instrumento adjunto, era en el momento de tomar dicho



reconocimiento, prueba o testimonio una NOTARIO PUBLICO, en y para el Estado de Nueva Jersey, debidamente comisionada y juramentada, y era, como tal, una funcionaria de dicho estado, debidamente autorizada por las leyes del mismo para tomar y certificarlo, así como para tomar y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que a sus actos oficiales se da y se debe dar plena fe y crédito.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, he firmado el presente y estampado mi sello oficial en Trenton, a los 15 días del mes de octubre de 1999.

(Fdo.) Roland M. Machold

TESORERO

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

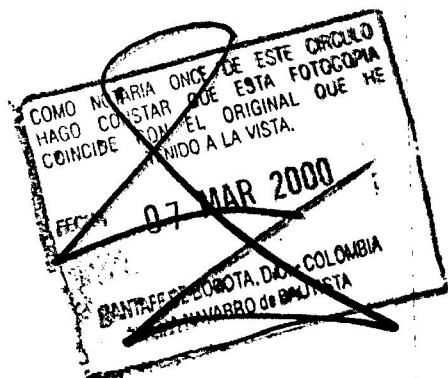
No. 0021819-1

Estados Unidos de América

DEPARTAMENTO DE ESTADO

A todo aquel que viere el presente, un Saludo:

Certifico Que el documento adjunto lleva el Sello del Secretario de Estado del Estado de Nueva Jersey y que a dicho sello se debe dar plena fe y crédito.*



En testimonio de lo cual, yo, Strobe Talbott, Secretario de Estado Encargado, he hecho estampar aquí el sello del Departamento de Estado y he hecho suscribir mi nombre por el Oficial de

Autenticaciones Asistente del citado Departamento, en la ciudad de Washington, en el Distrito de Columbia, a los cuatro días del mes de noviembre de 1999.

(Firmado) Strobe Talbott
Secretario de Estado Encargado

(Firmado) Patrick O. Hatchett
Oficial de Autenticaciones Asistente,
Departamento de Estado

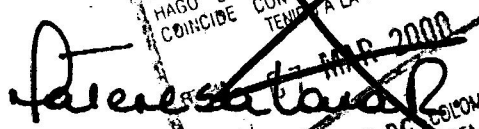
*** Por el contenido del documento adjunto, el departamento no asume responsabilidad**

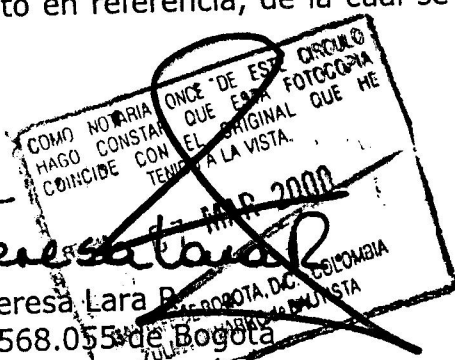
Este Certificado carece de validez si aparece borrado o alterado en cualquier forma.

EN ESPAÑOL: Autenticación de la firma del Oficial de Autenticaciones del Departamento de Estado de los Estados Unidos por el Consulado de Colombia en Washington, D.C., bajo el No. 3365 de fecha 12 de noviembre de 1999 y legalización de la firma de la Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, bajo el No. 426110 de fecha 10 de diciembre de 1999.

=====

La anterior es traducción fiel y completa del documento en referencia, de la cual se deja copia en este archivo para su confrontación.


María Teresa Lara R.
c.c. 41.568.055 de Bogotá
Traductora Oficial según
Resolución No. 01016 del
2 de octubre de 1998, del
Ministerio de Justicia



MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

COMO NO HAYA UNO DE ESTE CIRCULO
HAY QUE CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
CELEBRADA CON EL ORIGINAL QUE HA
TENIDO A LA VISTA

07 MAR 2000

SANTAFE DE BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMA NAVARRO DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

341754
TERESA LARA
SUA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DIC 13 A 11:00

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

8
RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

SCHERING CORPORATION

located in

2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

declares that it hereby grants to

ALVARO CORREA ORDOÑEZ and/or

LUZ HELENA VILLAMIL and/or

CARLOS REINALDO OLARTE

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

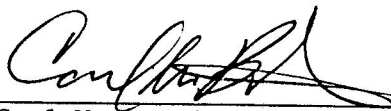
Letters Patent, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

Done and subscribed in Kenilworth, New Jersey, USA

On the 29th day of September

19 99


Carl W. Battle
Duly Authorized Officer

PODER

La abajo firmada.

SCHERING CORPORATION

domiciliada en

2000 Galloping Hill Road

Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

declara por el presente otorgar a

ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o

LUZ HELENA VILLAMIL y/o

CARLOS REINALDO OLARTE

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

Solicitud de patente, fusiones, cambio de nombre, trasposos, solicitud y presentación de oposiciones, cambio de domicilio

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presenten y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden y darlos asimismo facultad para sustituir el presente, en caso necesario revocar dichas sustituciones.

A los 29 dias del mes de septiembre

1999.

Kenilworth, New Jersey, USA
ZULMATA, New Jersey, USA
07 MAR 2000
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
ZULMATA, New Jersey, USA

RAISBECK, LARA, RODRIGUEZ & RUEDA

Members of the Firm

BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

APARTADO AEREO 3746

TELEFONO: 285-1400

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

COLOMBIA

NOTARIAL CERTIFICATION

29th day of September

, the undersigned Notary

CERTIFIES

Carl W. Battle

legal age and domiciled in

53 South Mountain Avenue
Maplewood, New Jersey 07040, U.S.A.

his hand on the foregoing document.

that the grantor is to me personally known and that he/she has
legal capacity to execute the instrument.

that the grantor has executed the foregoing document as

Duly Authorized Officer

The juridical person

SCHERING CORPORATION

that the juridical person

SCHERING CORPORATION

having its home office in

2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A.

that duly organized, has present legal existence and that the purposes for
which the power of attorney granted are within the scope of its corporate
purposes.

that the grantor has in fact he referred to authority and that his/her
representation is legal.

that I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic
documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically,
with their dates and their origin or source:

Certificate of Incorporation, as amended, dated
April 4, 1996

Certificate of Restated Incorporation, filed
June 16, 1997

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte

Notary Public of New Jersey

My Commission Expires October 7, 2003

CERTIFICACION NOTARIAL

A los dias del mes de

de 19 , el suscrito Notario

DA FE

1. Que

mayor y domiciliado en

suscribio de su puño y letra el documento que antecede.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal
para el otorgamiento.

3. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su
carácter de

de la persona juridica

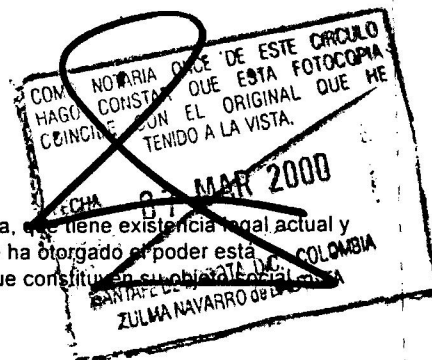
4. Que la persona juridica

con sede en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y
que el acto para el cual se ha otorgado el poder está comprendido entre los que constituyen el objeto de la
SANTAFE DE BOGOTA, D.C. COLOMBIA
ZULMA NAVARRO

5. Que el otorgante tiene efectivamente la representación que
ostenta, y que esta es legitima.

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los
siguientes documentos auténticos que al efecto se me
exhibieron y que menciono específicamente con expresión de
sus fechas y de su origen o procedencia:



El Notario Público



CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3365

EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hathhet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Podar

Dado en Washington, D.C. a los doce (12) días del mes de Diciembre mil novecientos noventa y nueve (1999).

Pagado Impuesto de Timbre 7=
Pagado Derecho Consular 15=
Total 22=

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)

[Signature]
CONSUELO SANCHEZ
ZULMA NAVARRO de JUSTIZIA

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE CIRCULO
HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE
VISTO A LA VISTA

07 MAR 2000

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Consentido
426110

sempre
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

[Signature]
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

1999 DEC 10 A 9:22

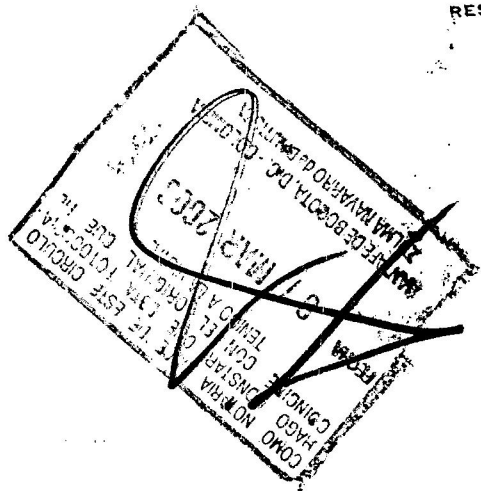
[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
ENCARGADO DE BOGOTÁ D.C.



Maria Teresa Lara R.

MARIA TERESA LARA R.
TRADUCTORA OFICIAL
RESOLUCION No. 01016
DE MINJUSTICIA

154/99





CONSULADO DE COLOMBIA
WASHINGTON, D.C.

No. 3365

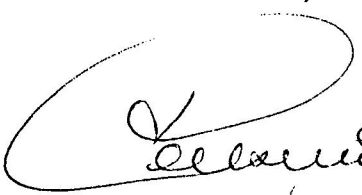
EL CONSULADO DE COLOMBIA
CERTIFICA:

Que es auténtica la firma de Patrick O. Hatthet,
quien el día Diciembre 4 de 1999
desempeñaba las funciones de Of. de Asst. Depto. de Estado
la cual aparece al pie de los documentos anexos relacionados con Podar

Dado en Washington, D.C. a los doce (12)
Diciembre mil novecientos noventa y nueve (1999).

Pagado Impuesto de Timbre 7=
Pagado Derecho Consular 15 =
Total 22 =

(El Consulado no asume ninguna
responsabilidad por el contenido de los
documentos anexos)


CONSUELO SANCHEZ DURAN
JOSU

United States of America



DEPARTMENT OF STATE

To all to whom these presents shall come, Greetings:

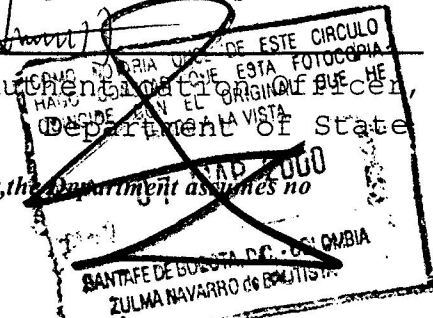
I Certify That the document hereunto annexed is under the Seal of the Secretary of State of the State(s) of New Jersey, and that such Seal(s) is/are entitled to full faith and credit.*

In testimony whereof, I, Strobe Talbott, Acting Secretary of State, have hereunto caused the seal of the Department of State to be affixed and my name subscribed by the Assistant Authentication Officer, of the said Department, at the city of Washington, in the District of Columbia, this fourth day of November, 1999.

Strobe Talbott
 Acting Secretary of State
 By *Rene D. ...*
 Assistant Authentication Officer,
 Department of State

Issued pursuant to CHXIV, State of
 Sept. 15, 1789, 1 Stat. 68-69; 22
 USC 2657; 22 USC 2651a; 5 USC
 301; 28 USE 1733 et. seq.; 8 USC
 1443(f); RULE 44 Federal Rules of
 Civil Procedure.

**For the contents of the annexed document, the Department assumes no responsibility*



This certificate is not valid if it is removed or altered in any way whatsoever

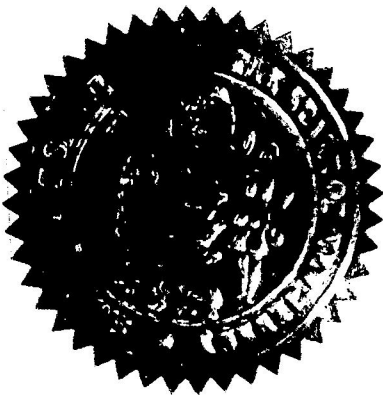
13

I, THE TREASURER OF THE STATE OF NEW JERSEY, DO HEREBY
CERTIFY THAT

MARGUERITE LA CORTE

THE OFFICER WHOSE NAME IS SUBSCRIBED TO THE CERTIFICATE
OF ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT ATTACHED TO THE
ANNEXED INSTRUMENT, WAS AT THE TIME OF TAKING SAID
ACKNOWLEDGEMENT, PROOF OR AFFIDAVIT A NOTARY PUBLIC,
IN AND FOR THE STATE OF NEW JERSEY, DULY COMMISSIONED
AND SWORN AND WAS, AS SUCH, AN OFFICER OF SAID STATE,
DULY AUTHORIZED BY THE LAWS THEREOF TO TAKE AND
CERTIFY THE SAME, AS WELL AS TO TAKE AND CERTIFY THE
PROOF AND ACKNOWLEDGEMENT OF DEEDS AND OTHER INSTRUMENTS
IN WRITING TO BE RECORDED IN SAID STATE, AND THAT FULL
FAITH AND CREDIT ARE AND OUGHT TO BE GIVEN TO HIS OFFICIAL
ACTS.

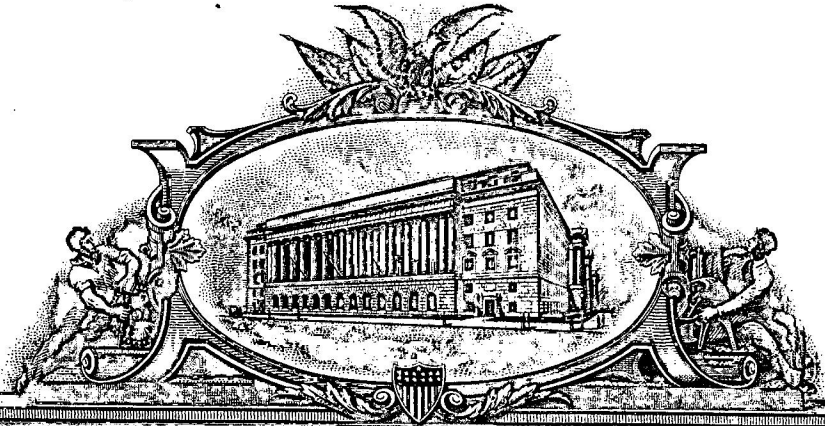
IN TESTIMONY WHEREOF, I HAVE
HEREUNTO SET MY HAND AND AFFIXED
MY OFFICIAL SEAL AT TRENTON, THIS
15TH DAY OF OCTOBER
A.D. 1999.



Roland M Machold
Roland M Machold
TREASURER



75
14



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 08, 2000

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

APPLICATION NUMBER: 09/288,369

FILING DATE: April 08, 1999



**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**


P. SWAIN

Certifying Officer

A-16
15

04/08/99
Jc645 U.S. PTO

PATENT

Attorney Docket No OCO998

Jc625 U.S. PTO
09/288369
04/08/99

Box Patent Application
ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS
Washington, D.C. 20231

Sir:

Transmitted herewith for filing is the patent application, including a specification and claim(s), of:

First Named Inventor: Mary Ellen Rybak and Esther Helen Rose

Title: CML THERAPY

Also enclosed are items 1-6, as checked:

1. ☐ _____ sheets of drawing(s).
2. ☒ Declaration and Power of Attorney (2 pages) (unsigned).
 - a. ☐ Newly executed.
 - b. ☐ Copy from a prior application (box no. 10 below also completed).
 - (i). ☐ A signed statement is enclosed deleting inventor(s) named in the prior application.
 - (ii). ☐ The entire disclosure of the prior application, from which a copy of the declaration is supplied, is considered as being part of the disclosure of the accompanying application and is hereby incorporated by reference therein.
3. ☐ A floppy disk, including the computer form of the Sequence Listing in the specification. The undersigned certifies that the computer form is equivalent in content to the Sequence Listing in the specification.
4. ☐ A preliminary amendment.
5. ☐ An information Disclosure Statement (PTO Form 1449) with copies of _____ cited documents.
6. ☐ _____
7. ☒ The filing fee is as follows, calculated after entry of any preliminary amendment:

For	Number Filed (1)	Number Extra (2)	Rate	Fee
Basic Fee				\$760.00
Total Claims	20- 20 =0	(0)	x \$18.00	\$0.00
Independent Claims	3- 3 =0	(0)	x \$78.00	\$0.00
Multiple Dependent Claims				\$0.00
			TOTAL FILING FEE	\$760.00

*If the difference in Col. 1 is less than zero, enter "0" in Col. 2.

04/08/99 10:40:09

17
16

8. ☒ The Commissioner is authorized to charge Deposit Account No. 19-0365 in the amount of the above Total Filing Fee. A duplicate of this form is enclosed for fee processing.
9. ☒ General Authorization. This paper constitutes a general authorization to the Commissioner, for any deficiency in the above Total Filing Fee and all fee requirements subsequent to the instant filing, to charge all fees for amendments, petitions, and any and all other papers to our Deposit Account 19-0365. This is not, however, an automatic authorization to charge our Deposit Account for the Issue Fee.
10. ☐ This application is a request for filing a ☐ Continuation ☐ Divisional ☐ Continuation -in-part of prior application Serial No.: _____ filed on _____

Thomas D. Hoffman
THOMAS D. HOFFMAN
Attorney for Applicants
Reg. No.: 28221
SCHERING-PLOUGH CORPORATION
Patent Dept. K-6-1, 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, New Jersey 07033-0530
Telephone: (908) 298-5037
Facsimile: (908) 298-5388

EXPRESS MAIL label no.: EL005884541US

Date of Deposit: April 8, 1999

Rev. 3/99 ss

665040 65555555

18
19

PATENT CASE
OC0998

CML THERAPY

BACKGROUND OF THE INVENTION

This invention relates to an improved therapy for treating patients having chronic myelocytic leukemia ("CML") by administering a therapeutically effective dose of pegylated interferon-alfa for a time sufficient to achieve at least a partial cytogenetic response.

Guilhot, F. et al. disclosed in N. Engl. J. Med., 1997, Volume 337, pages 223-229 that the combination of interferon alfa-2b and cytarabine increased the rate of major cytogenetic response and prolonged survival in patients in the chronic phase of CML. It must be noted that daily injections of interferon alfa-2b were required to achieve these results. In addition, interferon alfa-2b has many side effects that a substantial number of patients find unacceptable, and patient compliance with the daily injections of interferon alfa-2b has become a problem. Allogenic bone marrow transplantation ("BMT") may be an alternative for CML patients with HLA-identical siblings. However, many patients are clearly too old or lack suitable donors and thus BMT is ruled out for most of these patients. (See the Editorial by Goldman, John M. in N. Engl. J. Med. 1997 volume 337, pages 270-271.) Accordingly, there is a need for an improved therapy for treating patients having CML.

Summary of the Invention

The present invention provides a method of treating a patient having chronic myelogenous leukemia which comprises administering to

60019 696369

such a patient a therapeutically effective dose of pegylated interferon alfa for a time period sufficient to effect at least a partial cytogenetic response.

The present invention also provides a method of treating a patient having chronic phase chronic myelogenous leukemia which comprises administering to said patient an effective amount of pegylated interferon-alfa once a week for a time period sufficient to effect at least a partial cytogenetic response.

The present invention further provides a method of a patient having chronic phase of chronic myelogenous leukemia which comprises administering to such a patient about 4.5 micrograms/kg to about 9.0 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b once a week for a time period sufficient to effect at least a partial cytogenetic response.

Detailed Description of the Invention

The present invention provides an improved method of treating patients with CML-especially those in the chronic phase of CML. The improved method provides a safer and more efficacious and tolerable treatment for CML by use of weekly injections of pegylated interferon alfa alone or in combination with chemotherapeutic agents such as cytarabine. The CML patients include those newly diagnosed with this disease as well as those patients intolerant or resistant to interferon alfa. Normally, hydroxyurea is given as needed to the CML patients before initiation of the method of the present invention to reduce the leukocyte count. Treatment with pegylated interferon alfa in accordance with the present invention will continue for a minimum of six months, and preferably for at least twelve months unless there is clinical evidence of disease progression, unacceptable toxicity or the patient requests that the therapy be discontinued.

When the pegylated interferon-alfa administered is a pegylated interferon alfa-2b, the therapeutically effective amount of pegylated interferon alfa-2b administered is in the range of about 4.5 to about 9.0 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b administered once a week (QW), preferably about 4.5 to about 6.5 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b administered once a week, more preferably about 5.5 to about 6.5 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b administered once a week, and most preferably about 6.0 micrograms per kilogram of pegylated interferon alfa-2b administered once a week.

When the pegylated interferon-alfa administered is a pegylated interferon alfa-2a, the therapeutically effective amount of pegylated interferon alfa-2a administered is in the range of about 50 micrograms to about 500 micrograms once a week ("QW"), preferably about 200 micrograms to about 250 micrograms QW.

The term "pegylated interferon alfa" as used herein means polyethylene glycol modified conjugates of interferon alfa, preferably interferon alfa-2a and -2b. The preferred polyethylene-glycol-interferon alfa -2b conjugate is PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa 2b. The phrases "12,000 molecular weight polyethylene glycol conjugated interferon alpha" and "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" as used herein mean conjugates such as are prepared according to the methods of International Application No. WO 95/13090 and containing urethane linkages between the interferon alfa-2a or -2b amino groups and polyethylene glycol having an average molecular weight of 12000.

The preferred PEG₁₂₀₀₀-interferon alfa-2b is prepared by attaching a PEG polymer to the epsilon amino group of a lysine residue in the IFN

alfa-2b molecule. A single PEG₁₂₀₀₀ molecule is conjugated to free amino groups on an IFN alfa-2b molecule via a urethane linkage. This conjugate is characterized by the molecular weight of PEG₁₂₀₀₀ attached. The PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b conjugate is formulated as a lyophilized powder for injection. The objective of conjugation of IFN alfa with PEG is to improve the delivery of the protein by significantly prolonging its plasma half-life, and thereby provide protracted activity of IFN alfa.

The term "interferon-alfa" as used herein means the family of highly homologous species-specific proteins that inhibit viral replication and cellular proliferation and modulate immune response. Typical suitable interferon-alfas include, but are not limited to, recombinant interferon alfa-2b such as Intron-A interferon available from Schering Corporation, Kenilworth, N.J., recombinant interferon alfa-2a such as Roferon interferon available from Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., recombinant interferon alfa-2C such as Berofer alpha 2 interferon available from Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferon alfa-n1, a purified blend of natural alfa interferons such as Sumiferon available from Sumitomo, Japan or as Wellferon interferon alfa-n1 (INS) available from the Glaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britain, or a consensus alfa interferon such as those described in U.S. Patent Nos. 4,897,471 and 4,695,623 (especially Examples 7, 8 or 9 thereof) and the specific product available from Amgen, Inc., Newbury Park, CA, or interferon alfa-n3 a mixture of natural alfa interferons made by Interferon Sciences and available from the Purdue Frederick Co., Norwalk, CT., under the Alferon Tradename. The use of interferon alfa-2a or alfa-2b is preferred. Since interferon alfa-2b, among all interferons, has the broadest approval throughout the world for treating chronic hepatitis C infection, it is most preferred. The manufacture of interferon alfa-2b is described in U.S. Patent No. 4,530,901.

063343 636366

1. The first group of people who are affected by the crisis are the
 2. people who are directly involved in the crisis, such as the
 3. people who are working in the affected industry or the
 4. people who are living in the affected area. These people
 5. are the ones who are most likely to experience the
 6. immediate impact of the crisis.

Pharmaceutical composition of pegylated interferon alfa-suitable for parenteral administration may be formulated with a suitable buffer, e.g., Tris-HCl, acetate or phosphate such as dibasic sodium phosphate/monobasic sodium phosphate buffer, and pharmaceutically acceptable excipients (e.g., sucrose), carriers (e.g. human serum albumin), toxicity agents (e.g. NaCl), preservatives (e.g. thimerosal, cresol or benylalcohol), and surfactants(e.g. tween or polysorbates) in sterile water for injection. The pegylated interferon alfa-may be stored as lyophilized powders under a refrigeration at 2°-8°C. The reconstituted aqueous solutions are stable when stored between 2° and 8°C and used within 24 hours of reconstitution. See for example U.S. Patent Nos, 4,492,537; 5,762,923 and 5,766,582. The reconstituted aqueous solutions may also be stored in prefilled, multi-dose syringes such as those useful for delivery of drugs such as insulin. Typical suitable syringes include systems comprising a prefilled vial attached to a pen-type syringe such as the NOVOLET Novo Pen available from Novo

23
22

Nordisk, as well as prefilled, pen-type syringes which allow easy self-injection by the user. Other syringe systems include a pen-type syringe comprising a glass cartridge containing a diluent and lyophilized pegylated interferon alfa powder in a separate compartment.

CML (chronic myelogenous leukemia) is a clonal myeloproliferative disorder which is a neoplastic proliferation of the pluripotential stem cell. In CML, the leukemic cells retain some ability to differentiate. Hence, at the time CML is diagnosed, the white cell count in CML may range from 10,000 to $>200,000$ cells/mm³ with 90% of the cells in the granulocyte series. Hematocrit, hemoglobin and platelet counts are usually normal although the platelet count and number of basophils may be increased. CML was the first cancer to be associated with a specific cytogenetic abnormality, the Philadelphia chromosome (Ph¹), a reciprocal translocation involving chromosomes 22 and 9. A segment of the long arm of chromosome 9 which contains the c-abl oncogene is translocated to the q11 position on chromosome 22 within a specified segment designated as the breakpoint cluster region (bcr). This results in a new gene, bcr/abl, on chromosome 22 within an associated abnormal messenger RNA, which can be detected by RT-PCR (reverse transcriptase polymerase chain reaction), and an abnormal protein product. A bcr/abl gene rearrangement is the major pathogenic mechanism underlying the development of CML.

The term "cytogenic response" as used herein means a reduction or elimination of Philadelphia chromosome-positive cells ("Ph¹ + cells") in the bone marrow. A complete cytogenetic response means there are no Ph¹ + cells; a major cytogenetic response means there are about 1 to about 34% of such cells i.e. $<$ about 35% Ph¹ + cells. Minor response means about 35 to about 90% of such cells and treatment failure about 91 to about 100% of such cells i.e., $>$ about 90% Ph¹ + cells). Clinicians

have suggested that achievement of a major cytogenic response i.e. <about 35% of Ph + cells in the bone marrow after 1 year of CML therapy is predictive of long-term survival.

The term "patients having chronic myelogenous leukemia or CML" as used herein means any patient having CML and includes treatment-naive patients as well as treatment-experienced patients as well as patients in the chronic phase of CML.

The term "treatment-naive patients" as used herein means patients with CML-including newly-diagnosed CML patients- who have never been treated with any chemotherapeutic drugs, including but not limited to, e.g., busulfan("BU"), hydroxyurea("HU"), Homoharringtonine ("HHT"), cytarabine("Ara-C"), Idadubicin("I"), Etoposide("E") or chemotherapeutic drug combinations, e.g., I + Ara-C + E, i.e., "ICE" as well as any interferon, including but not limited to interferon alfa, or pegylated interferon alfa.

The term "treatment-experienced patients as used herein means those patients who have initiated some form of chemotherapeutic drug therapy including, but not limited to chemotherapeutic drug, e.g., busulfan("BU"), hydroxyurea("HU"), Homoharringtonine ("HHT"), cytarabine("Ara-C"), Idadubicin("I"), Etoposide("E") or chemotherapeutic drug combinations, e.g., "ICE".

The term "hematologic response" as used herein means an improvement in the WBC, and platelets.

A complete hematologic response means a WBC of less than 10,000 per microliter and a platelet count of less than 450,000 per

microliter and normal differential in peripheral blood, and no palpable spleen.

A partial hematologic response means a WBC of fewer than about 20,000 per microliter, or at least about a 50% reduction in the WBC baseline (measured pretreatment).

In a preferred embodiment of the present invention, hydroxyurea is administered to CML patients prior to initiation of pegylated interferon alfa, and preferably about two weeks up to about three months prior to initiation of pegylated interferon alfa.

Pegylated interferon-alfa formulations are not effective when administered orally, so the preferred method of administering the pegylated interferon-alfa is parenterally, preferably by subcutaneous, IV, or IM, injection. Of course, other types of administration of both medicaments, as they become available are contemplated, such as by nasal spray, transdermally, by suppository, by sustained release dosage form, and by pulmonary inhalation. Any form of administration will work so long as the proper dosages are delivered without destroying the active ingredient.

The following Clinical Study Design may be used to treat CML patients in accordance with the method of the present invention. Many modifications of this Clinical Study Design protocol will be obvious to the skilled clinician, and the following Study Design should not be interpreted as limiting the scope of the method of this invention which is defined by the claims listed hereinafter.

26
25

Clinical Study Design

In a preferred embodiment of the CML treatment method of the present invention, subjects newly diagnosed with CML may be administered hydroxyurea for a maximum of up to 3 months in order to control WBC counts. For subjects who present with $WBC \leq 50,000/\mu l$, treatment with hydroxyurea is not necessary. "Date of diagnosis" will be considered to be the date that the subject is confirmed to be Ph^{+} by cytogenetic testing (performed at any qualified laboratory using RT-PCR). Randomization into this study should take place within 3 months of initial diagnosis, and after the $WBC \leq 50,000/\mu l$. Subjects who do not achieve a $WBC \leq 50,000/\mu l$ or who have progressive splenomegaly after pretreatment with hydroxyurea will not be randomized to receive study drug. Subjects who do achieve a $WBC \leq 50,000/\mu l$ without progressive splenomegaly after up to about 3 months of hydroxyurea therapy will be randomized to one of two treatment groups A & B as follows: The subjects will receive pegylated interferon alfa 2b, i.e., PEG_{12000} -interferon alfa 2b at doses of 6.0 micrograms per kilogram by subcutaneous injection once a week (**Group B**) or interferon alfa-2b at doses of 5 million international units per square meter of body surface area per day ("5 MIU/m²/day") (**Group A**).

Group A: INTRON® A (interferon alfa-2b, recombinant)
5 MIU/m² daily by SC injection

Group B: PEG Intron (PEG_{12000} -interferon alfa-2b recombinant) 6.0 µg/kg weekly by SC injection

Duration of Study and Visit Schedule

The duration of this study is based upon achieving a therapeutic response, and will be determined for each subject individually.

Treatment with either PEG Intron or INTRON® A will continue for a minimum of 6 months unless there is evidence of disease progression, unacceptable toxicity, or the subject requests that therapy be discontinued. Hematological response will be assessed at 3, 6, 9 and 12 months and cytogenetic response will be evaluated at 6 and 12 months during the first year of study treatment. Subjects achieving a complete hematologic response at 3 months should have the cytogenetic response evaluated at 3 months as well. Population pharmacokinetics will be conducted at various timepoints throughout the study. In addition, quality of life and overall survival data will be collected. Subjects who achieve a complete hematologic response by 6 months will continue treatment for another 6 months.

At the end of six months of treatment, the subject's hematologic response will be evaluated to determine if the subject has achieved a complete hematologic response. Subjects achieving a complete hematologic response can continue treatment.

Criteria for Complete Hematologic Response:

- WBC <10,000/ μ l
- Platelets <450,000/ μ l
- Normal differential in peripheral blood (PB)
- No palpable spleen

663070 6528260

28
29

Subjects who fail to achieve a complete hematologic response after 6 months of treatment will be considered treatment failures. Further treatment for this group will be at the discretion of the treating physician. Subjects may continue to receive their assigned study medication for an additional 6 months on this protocol. The addition of Ara-C will be permitted for subjects already determined to be treatment failures. These subjects will continue the scheduled study evaluations, including the 12-month cytogenetic assessment.

- After one year of treatment, subject who have achieved at least a partial cytogenetic response ($\leq 90\%$ Ph¹+) may continue study treatment until disease progression. Subjects who fail to achieve a minor cytogenetic response after 1 year of treatment will be considered to be treatment failure and study treatment will be discontinued. After 2 years of treatment, subjects who have achieved a major cytogenetic response ($\leq 35\%$ Ph¹+ cells) may continue study treatment until disease progression. Subjects who have not achieved a major cytogenetic response will be discontinued from the study. All subjects will be followed by survival, regardless of when they go off study.

After 12 months of treatment, subjects with a minor cytogenetic response (i.e., $\leq 90\%$ Ph¹+ cells) will be eligible to continue treatment for an additional 12 months. After 2 years of treatment, subjects with a Partial or Complete Cytogenetic Response (i.e., $< 35\%$ Ph¹+ cells) may continue treatment until disease progression.

The goal of the improved CML therapy of the present invention is to achieve at least a partial cytogenetic response

665040" 6923360

(< 90% Ph¹ + cells) after 6 to 12 months of treatment and preferably to achieve a Partial or Complete Cytogenetic Response (< 35% Ph¹ + cells) after 12 to 24 months of treatment .

The following clinical protocol may be used to administer the CML therapy of the present invention:

The study population will include male and female patients with newly diagnosed CML i who are treatment naive and will be included if they meet the following inclusion and exclusion criteria:

Subject Inclusion Criteria

- a) Subjects must have chronic phase CML diagnosed within 3 months prior to study enrollment. Date of diagnosis is the date of first documentation of the presence of the Philadelphia chromosome (Ph¹+) as confirmed by cytogenetic testing, performed by a central laboratory.
- b) Subjects must have chronic phase CML that is positive for Ph¹+ cells as confirmed by cytogenetic studies, performed by a central laboratory.
- c) Subjects must meet or exceed the following hematologic criteria:
 - Platelet count $\geq 50,000/\mu\text{l}$
 - Hemoglobin ≥ 9.0 g/dL
 - WBC count $\geq 2000/\mu\text{l}$ but $\leq 50,00/\mu\text{l}$
- d) Subjects must have adequate hepatic and renal function as defined by the following parameters, obtained within 14 days prior to initiation of study treatment:

668010 6988360

- SGOT and SGPT <2 times upper limit of laboratory normal (ULN)
 - Plasma bilirubin <2 times ULN
 - Plasma creatinine <2.0 mg/dL
- e) Subjects must be fully recovered from any prior major surgery and must be at least 4 weeks postoperative.
- f) Subjects must be between 18-70 years old.
- g) Subjects must have ECOG Performance Status of 0-2
- h) Subjects must sign a written, voluntary informed consent before study entry, be willing to participate in this study and be willing to complete all follow-up assessments.

Subject Exclusion Criteria

- a) Subjects with accelerated or blastic phase CML as defined by the following criteria.

Criteria for accelerated phase CML (any of the following):

Peripheral blood myeloblasts $\geq 15\%$

Peripheral blood basophils $\geq 20\%$

Peripheral blood myeloblasts plus proyelocytes $\geq 30\%$

Platelets $< 100,000/\mu\text{l}$ unrelated to therapy

Criteria for blast CML:

30% myeloblasts in peripheral blood or bone marrow

- b) Subjects who are candidates for and are planning to received allogeneic, syngeneic, or autologous bone marrow transplantation (BMT) within the next 12 months.

- c) Subjects who have received prior treatment for their CML, except for hydroxyurea.
- d) Subjects who have severe cardiovascular disease, i.e., arrhythmias requiring chronic treatment, congestive heart failure (NYHA Class III or IV), symptomatic ischemic heart disease.
- e) Subjects with a history of a neuropsychiatric disorder requiring hospitalization.
- f) Subjects with thyroid dysfunction not responsive to therapy.
- g) Subjects with uncontrolled diabetes mellitus.
- h) Subjects who have a history of seropositivity for HIV.
- i) Subjects with active and/or uncontrolled infection, including active hepatitis.
- j) Subjects with a medical condition requiring chronic systemic corticosteroids.
- k) Subjects with a history of prior malignancies within the last 5 years, except for surgically cured non-melanoma skin cancer, or cervical carcinoma in situ.
- l) Subjects who have received any experimental therapy within 30 days prior to enrollment in this study.
- m) Subjects who are known to be actively abusing alcohol or drugs.
- n) Subjects who are pregnant, nursing, or of reproductive potential and who are not practicing an effective means of contraception.

Subject Discontinuation Criteria

It is the right and duty of the investigator to interrupt the treatment of any subject whose health or well being may be threatened by continuation in this study.

Subjects may be discontinued prior to completion of the study for any of the following reasons:

- a) Experiences the onset of accelerated or blast phase CML.
- b) The WBC rises over 100,000/ μ l after 3 months of treatment with either INTRON® A or PEG Intron despite treatment with hydroxyurea. Treatment with hydroxyurea is prohibited after 3 months on study.
- c) Has a clinically significant adverse event as determined by the Principal Investigator.
- d) Does not achieve the desired therapeutic responses at 6 and 12 months.
- e) Requests to be withdrawn from the study.
- f) Fails to comply with the requirements for study evaluations/visits.
- g) Circumstances develop which prevent study evaluations/visits.
- h) Develops other conditions for which, in the investigator's opinion, it is in the subject's best interest to be withdrawn from the study.
- i) Develops severe depression or any other psychiatric disorder requiring hospitalization.
- j) Experiences a serious allergic response to the study drug manifested by angioedema, bronchoconstriction, or anaphylaxis.
- k) Experiences recurrent toxicities despite dose reductions.
- l) Receives treatment with a prohibited medication.

Analysis of Primary and Secondary Endpoints

The primary efficacy endpoint will be the cytogenetic response at 12 months. The primary analysis will be the comparison of treatment groups with respect to the proportion of subjects with major cytogenetic response at 12 months using the Cochran Mantel-Haenszel test adjusting for strata. Odds ratio and 95% confidence intervals for the odds ratio will be summarized. The analysis will be performed on an intent-to-treat basis. The primary analysis will be based on cytogenetic response

where responders are those subjects who were not treatment failures and who had major cytogenetic response ($<35\%$ Ph¹+ cells) at 12 months. In this analysis, subjects who were treatment failures at 6 months will be considered cytogenetic non-responders. In a secondary analysis of cytogenetic response, subjects will be analyzed according to their cytogenetic response at 12 months, regardless of whether they were treatment failures or not.

The secondary endpoints of the study will be cytogenic response at 6 months, hematologic response at 3, 6 and 12 months, and overall survival. Cytogenetic response at 6 months and hematologic response at 3, 6 and 12 months will be analyzed using the Cochran Mantel-Haenszel test. Overall survival will be analyzed using the log-rank statistic. Kaplan-Meier estimates of the survival curves will be provided. Hazard ratio and 95% confidence interval for the hazard ratio will be obtained using Cox's proportional hazards model.

663040 6968866

34
33

What is claimed is:

1. A method of treating a patient having chronic myelogenous leukemia which comprises administering to such a patient a therapeutically effective dose of pegylated interferon alfa for a time period sufficient to effect at least a partial cytogenetic response.
2. The method of claim 1 wherein the pegylated interferon is pegylated interferon alfa-2a or pegylated interferon alfa-2b.
3. The method of claim 2 wherein the patient is a treatment-naive patient.
4. The method of claim 3 wherein the treatment-naive patient is one having newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia.
5. The method of claim 1 wherein the patient is treatment-experienced patient.
6. The method of claim 5 wherein the treatment experienced patient is intolerant to interferon alfa or resistant to interferon alfa.
7. The method of claim 1 wherein the time period is at least 6 months.
8. The method of claim 1 wherein the cytogenetic response is a complete cytogenetic response.
9. A method of treating a patient having chronic phase chronic myelogenous leukemia which comprises administering to said patient an effective amount of pegylated interferon-alfa once a week for a time period sufficient to effect at least a partial cytogenetic response.

668040 668040 668040

33
34

10. The method of claim 9 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated interferon alfa-2b and the effective amount is in the range of about 4.5 micrograms/kg to about 6.5 micrograms/kg administered once a week.
11. The method of claim 9 wherein the pegylated interferon alfa is pegylated alfa-2a and the effective amount is in the range of about 200 microgram to 250 administered once a week.
12. The method of claim 9 wherein the time period is at least 6 months.
13. The method of claim 9 wherein the cytogenetic response is a complete cytogenetic response.
14. The method of claim 9 which further comprises administering an effective amount of cytarabine.
15. A method of a patient having chronic phase of chronic myelogenous leukemia which comprises administering to such a patient about 4.5 micrograms/kg to about 9.0 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b once a week for a time period sufficient to effect at least a partial cytogenetic response.
16. The method of claim 15 wherein the time period is at least 6 months.
17. The method of claim 15 wherein the time period is at least 12 months.
18. The method of claim 15 wherein about 4.5 micrograms/kg to about 6.5 micrograms/kg of pegylated interferon alfa-2b is administered once a week.
19. The method of claim 15 wherein a complete cytogenetic response is effected.

09280369 040000

- # THE HISTORY OF THE

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

Methods for treating treatment-naive as well as treatment-experienced patients having CML to achieve at least a partial cytogenetic response involving administering a therapeutically effective amount of pegylated interferon-alfa, e.g., pegylated interferon alfa-2b as monotherapy or in association with a therapeutically effective amount of Ara-C are disclosed.

003010" 69288260

38
39

DECLARATION AND POWER OF
ATTORNEY FOR PATENT APPLICATION

Attorney's Docket No. OC0998

As a below-named inventor, I hereby declare that:

My residence, post office address and citizenship are as stated below next to my name;

I believe I am the original, first sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

CML THERAPY

the specification of which

☒ is attached hereto.

☐ was filed on _____ as Application Serial No. _____

and was amended on _____ (if applicable).

☐ was filed on _____ as PCT International Application No. _____

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified specification, including the claims, as amended by any amendment referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to the patentability of this application in accordance with Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a).

I hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, §119(a)-(d) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate listed below and have also identified below any foreign application for patent or inventor's certificate having a filing date before that of the application on which priority is claimed:

Prior Foreign Application(s):

Priority Claimed

(Number)

(Country)

(Day/Month/Year Filed)

Yes or No

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §119(e) of any United States provisional application(s) listed below:

(Application Number)

(Filing Date)

I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, §120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, §112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, §1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of this application:

(Application Serial No.)

(Filing Date)

(Status - patented, pending, abandoned)

Power of Attorney: As a named inventor, I hereby appoint the following attorney(s) and/or agent(s) to prosecute this application and transact all business in Patent and Trademark Office connected therewith. (List name and registration number.)

39
38

Carl W. Battle	Reg. No. 30731	Joseph T. Majka	Reg. No. 30570
Edwin P. Ching	Reg. No. 34090	Arthur Mann	Reg. No. 35598
Eric S. Dicker	Reg. No. 31699	Edward H. Mazer	Reg. No. 27573
Norman C. Dulak	Reg. No. 31608	Jaye P. McLaughlin	Reg. No. 41211
Cynthia L. Foulke	Reg. No. 32364	Sheela Mohan-Peterson	Reg. No. 41201
Robert A. Franks	Reg. No. 28605	Richard B. Murphy	Reg. No. 35296
James M. Gould	Reg. No. 33702	James R. Nelson	Reg. No. 27929
Richard J. Grochala	Reg. No. 31518	Immac J. Thampoe	Reg. No. 36322
Thomas D. Hoffman	Reg. No. 28221	Paul A. Thompson	Reg. No. 35385
Henry C. Jeanette	Reg. No. 30856	Donald W. Wyatt	Reg. No. 40,879
Susan Lee	Reg. No. 30653	Palaiyur S. Kalyanaraman	Reg. No. 34,634
Anita W. Magatti	Reg. No. 29825		

Send Correspondence to: THOMAS D. HOFFMAN Schering-Plough Corporation Patent Department, K-6-1, 1990 2000 Galloping Hill Road Kenilworth, New Jersey 07033-0530	Direct Telephone Calls to: Name: THOMAS D. HOFFMAN Telephone No.: (908) 298-5037 Facsimile No.: (908) 298-5388
--	---

FULL NAME OF 1ST OR SOLE INVENTOR	FAMILY NAME RYBAK	FIRST GIVEN NAME MARY	SECOND GIVEN NAME ELLEN
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY WARREN	STATE OR FOREIGN COUNTRY NEW JERSEY	COUNTRY OF CITIZENSHIP USA
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 5 CHESTERFIELD DR.	CITY WARREN	STATE & ZIP CODE/COUNTRY NEW JERSEY 07059/USA

FULL NAME OF 2ND JOINT INVENTOR	FAMILY NAME ROSE	FIRST GIVEN NAME ESTHER	SECOND GIVEN NAME HELEN
RESIDENCE & CITIZENSHIP	CITY WESTFIELD	STATE OR FOREIGN COUNTRY NEW JERSEY	COUNTRY OF CITIZENSHIP USA
POST OFFICE ADDRESS	POST OFFICE ADDRESS 755 BELVIDERE AVE	CITY WESTFIELD	STATE & ZIP CODE/COUNTRY NEW JERSEY 07090 USA

I further declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code, and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issuing thereon.

Signature of First Inventor	Signature of Second Inventor
Date	Date

Mary Ellen Rybak Esther Helen Rose

TERAPIA PARA LA LEUCEMIA MIELOCÍTICA CRÓNICA

Antecedentes de la invención

Esta invención se refiere a una terapia mejorada para tratar pacientes que tienen leucemia mielocítica crónica ("CML") administrando una dosis terapéuticamente efectiva de interferón-alfa modificado con PEG durante un tiempo suficiente como para lograr al menos una respuesta parcial citogenética.

Guilhot, F. et al describió en N. Engl. J. Med., 1997, Volumen 337, páginas 223-229 que la combinación de interferón alfa-2b y citarabina aumentó la velocidad de respuesta citogenética principal y prolongó la sobre vida en pacientes en la fase crónica de CML. Se debe notar que se requirieron inyecciones diarias para lograr estos resultados. Además, el interferón alfa-2b tiene muchos efectos colaterales que encuentran inaceptables una cantidad de pacientes, y se vuelve un problema la adecuación el paciente a las inyecciones diarias de interferón alfa-2b. El trasplante de médula ósea alogénico ("BMT") puede ser una alternativa para los pacientes con CML con parientes HLA- idénticos. Sin embargo, muchos pacientes son de edad muy avanzada o acrecen de donantes adecuados y , por lo tanto el BMT no se puede realizar para la mayoría de estos pacientes. (Ver el Editorial de Goldman, John M. En N. Engl. J. Med. 1997, volumen 337, páginas 270-271). De acuerdo con esto, existe la necesidad de una terapia mejorada para tratar pacientes con CML.

Síntesis de la invención

La presente invención provee un método para tratar a un paciente que tiene leucemia mielogénica crónica que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa modificado con PEG durante un período de tiempo suficiente como para obtener al menos una respuesta citogenética parcial.

204.455

pfc

La presente invención también provee un método para tratar a un paciente que tiene leucemia mielocítica crónica en fase crónica que comprende administrar a dicho paciente, una cantidad efectiva de interferón-alfa modificado con PEG una vez a la semana durante un período de tiempo suficiente como para lograr al menos una respuesta parcial citogenética.

La presente invención además provee un método para un paciente que está en la fase crónica de leucemia mielogénica crónica que comprende administrar a dicho paciente entre alrededor de 4,5 microgramos/kg y alrededor de 9,0 microgramos /Kg de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana durante un período de tiempo suficiente como para lograr al menos una respuesta parcial citogenética.

Descripción detallada de la invención

La presente invención provee un método mejorado para tratar pacientes con CML, especialmente aquellos en la fase crónica de CML. El método mejorado proporciona un tratamiento más seguro, más eficaz y tolerable para CML por medio del uso de inyecciones semanales de interferón alfa modificado con PEG solo o combinado con agentes quimioterapéuticos como por ejemplo, citarabina. Los pacientes con CML incluyen a aquellos recientemente diagnosticados con esta enfermedad así como también a aquellos pacientes que no toleran o son resistentes al interferón alfa. Normalmente, se da hidroxiurea si es necesario a los pacientes con CML antes de iniciar el método de la presente invención para reducir el recuento de leucocitos. El tratamiento con interferón alfa modificado con PEG de acuerdo con la presente invención continuará durante un mínimo de seis meses, y preferentemente durante al menos doce meses a menos que exista evidencia clínica de progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o el paciente requiera discontinuar la terapia.

Cuando se administra interferón-alfa modificado con PEG es un interferón alfa-2b modificado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2b modificado con PEG administrada está dentro de un rango entre alrededor de 4,5 y alrededor de 9,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG administrados una vez a la semana (QW), preferentemente entre alrededor de 4,5 y alrededor de 6,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana, más preferentemente entre alrededor de 5,5 y alrededor de 6,5 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG administrado una vez a la semana, y más preferentemente alrededor de 6,0 microgramos por kilogramo de interferón alfa-2b modificado con PEG administrado una vez a la semana.

Cuando se administra interferón-alfa modificado con PEG es interferón alfa-2a modificado con PEG, la cantidad terapéuticamente efectiva de interferón alfa-2a modificado con PEG administrada está dentro de un rango entre alrededor de 50 microgramos y alrededor de 500 microgramos una vez a la semana ("QW"), preferentemente entre alrededor de 200 microgramos y alrededor de 250 microgramos una vez a la semana.

El término "interferón alfa modificado con PEG" como se usa aquí se refiere a los conjugados polietilén glicol modificados de interferón alfa, preferentemente interferón alfa-2a y -2b. El conjugado polietilén-glicol-interferón alfa-2b preferido es PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b. Las frases "interferón alfa conjugado con polietilén glicol de 12.000 de peso molecular" y "PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa" como se utiliza aquí, se refiere a los conjugados como los preparados de acuerdo con los métodos de la Solicitud Internacional Nr. WO 95/13090 y contienen enlaces de uretano entre los grupos interferón alfa-2a o 2b y el polietilén glicol que tiene un peso molecular de 12.000.

El PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b preferido se prepara enlazando un polímero PEG al grupo épsilon amino de un residuo de lisina en la molécula IFN alfa-2b. Una molécula PEG₁₂₀₀₀ simple se conjuga con los grupos amino libres sobre una molécula IFN alfa-2b por medio de un enlace de uretano. Este conjugado está caracterizado por el peso molecular de PEG₁₂₀₀₀ anexado. EL conjugado PEG₁₂₀₀₀-IFN alfa-2b se formula como un polvo liofilizado para inyección. El objetivo de conjugación del IFN alfa con PEG es para mejorar la distribución de la proteína por medio de la prolongación significativa de la vida útil de plasma, y proporcionando así actividad prolongada de IFN alfa.

El término "interferón alfa" como se usa aquí se refiere a la familia de proteínas específica de especies altamente homólogas que inhiben la replicación viral y la proliferación celular y modulan la respuesta inmunológica. Los interferón-alfas típicos adecuados incluyen, pero no están limitados a, interferón alfa-2b recombinante como por ejemplo, interferón Intron-A comercializado por Schering Corporation, Kenilworth, N. J., interferón alfa-2a recombinante como por ejemplo, interferón Roferon comercializado por Hoffmann-La Roche, Nutley, N.J., interferón alfa-2C recombinante como por ejemplo, interferón Berofer alfa 2 comercializado por Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT., interferón alfa-n1, una mezcla purificada de interferones alfa naturales como por ejemplo, Sumiferon comercializado por Sumitomo, Japón o interferón alfa-n1 Wellferon (INS) comercializado por Glaxo-Wellcome Ltd., Londres, Gran Bretaña, o un interferón alfa consensual como los descritos en la Patente estadounidense N° 4.897.471 y la Patente estadounidense N° 4.695.623 (especialmente en los Ejemplos 7, 8 o 9) y el producto específico distribuido por Amgen Inc., Newbury Park, CA, o interferón alfa-n3 una mezcla de interferones alfa naturales preparados por Interferon Sciences y comercializados por Purdue Frederick Co., Norwalk, Ct, con el nombre comercial de Alferon. Se prefiere el uso de interferón alfa-2a o alfa-2b.

Como el interferón alfa-2b, entre todos los interferones, tiene la más amplia aprobación mundial para el tratamiento de la infección crónica por hepatitis C, es el más preferido. La fabricación del interferón alfa-2b se describe en la Patente estadounidense N° 4.530.901.

Otros conjugados de interferón alfa se pueden preparar enlazando un interferón alfa a un polímero soluble en agua. Una lista no limitante de estos polímeros incluye a otros homopolímeros de óxido polialquileo como por ejemplo, polipropilén glicoles, polioles polioxietilenados, sus copolímeros y sus copolímeros de bloque. Como alternativa a los polímeros basados en polialquilén óxido, se pueden utilizar materiales efectivamente no-antigénicos como por ejemplo, dextrano, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, alcoholes de polivinilo, polímeros basados en carbohidrato y similares. Estos conjugados de interferón alfa-polímero se describen en la Patente estadounidense N° 4.766.106, Patente estadounidense N° 4.917.888, Solicitud de Patente Europea N° 0.236.987, la Solicitud de Patente Europea N° 0.510.356, 0.593.868 y 0.809.996 (interferón alfa-2a modificado con PEG) y la Publicación Internacional N° WO 95/13090.

La composición farmacéutica del interferón alfa modificado con PEG adecuado para la administración parenteral se puede formular con un regulador adecuado, por ejemplo, Tris-HCl, acetato o fosfato como por ejemplo, un regulador fosfato de sodio bibásico / fosfato de sodio monobásico, y excipientes farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sacarosa), portadores (por ejemplo, albúmina de suero humana), agentes para la toxicidad (por ejemplo, NaCl), conservantes (por ejemplo, timerosol, cresol o benilalcohol), y surfactantes (por ejemplo, Tween o polisorbatos) en agua estéril para inyección. El interferón alfa modificado con PEG puede almacenarse como polvo liofilizado bajo refrigeración a 2-8°C. Las soluciones acuosas reconstituidas son estables cuando se almacenan a entre 2° y 8°C y se usan dentro de las 24 horas de reconstitución.

Ver por ejemplo, la Patente estadounidense N° 4.492.537; la Patente estadounidense N° 5.762.923 y la Patente estadounidense N° 5.766.582. Las soluciones acuosas reconstituidas también se pueden guardar en jeringas pre-llenadas multi-dosis como por ejemplo, aquellas útiles para distribuir drogas como por ejemplo, insulina. Las jeringas típicas adecuadas incluyen a los sistemas que comprenden un vial pre-llenado anexado a una jeringa tipo lápiz como por ejemplo, NOVOLET Novo Pen comercializado por Novo Nordisk, así como también jeringas tipo lápiz, pre-llenadas que permiten la auto-aplicación fácil por parte del usuario. Otros sistemas de jeringas incluyen a la jeringa tipo lápiz que comprende un cartucho de vidrio que contiene un diluyente y polvo de interferón alfa modificado con PEG liofilizado en un compartimiento separado.

CML (leucemia mielogénica crónica) es un trastorno mieloproliferativo clonal que es una proliferación neoplásica de la célula de tronco pluripotencial. En la CML, las células de leucemia retienen cierta capacidad para diferenciarse. Por lo tanto, en el momento en que se diagnostica CML, el recuento de glóbulos blancos en CML puede estar dentro de un rango entre 10.000 y >200.000 células/mm³ con un 90 % de células en la serie de granulocitos. Los recuentos de hematocrito, hemoglobina y plaquetas generalmente son normales a pesar de que el recuento de plaquetas y la cantidad de basófilos se puede ver aumentada. La CML fue el primer cáncer asociado con una anomalía citogenética específica, el cromosoma Philadelphia (Ph¹), un desplazamiento recíproco que incluye a los cromosomas 22 y 9. Un segmento del brazo largo del cromosoma 9 que contiene al oncogen c-abl se desplaza a la posición q11 sobre el cromosoma 22 dentro de un segmento especificado designado como la región de agrupación de punto de rotura (bcr). Esto produce un nuevo gen, bcr/abl, sobre el cromosoma 22 dentro de un ARN mensajero anormal asociado, que se puede detectar por medio de RT-PCR (reacción de cadena de transcriptasa polimerasa inversa), y un producto

de proteína anormal. Una redistribución del gen bcr/abl es el mecanismo patógeno principal que subyace al desarrollo de CML.

El término "respuesta citogénica" como se usa aquí se refiere a la reducción o eliminación de células positivas del cromosoma Philadelphia ("células Ph¹ +") en la médula ósea. Una respuesta citogenética completa se refiere a que no hay células Ph¹ +; una respuesta citogenética principal se refiere a que existen entre alrededor del 1 y alrededor del 34 % de dichas células es decir, < alrededor del 35 % de células Ph¹ +. Una respuesta menor se refiere a que entre alrededor del 25 y alrededor del 90 % de estas células y el tratamiento fallan en entre alrededor del 91 y alrededor del 100 % de estas células, es decir, > alrededor del 90 % de células Ph¹ +). Los médicos han sugerido que el logro de una respuesta citogénica mayor es decir <alrededor del 35 % de células Ph + en la médula ósea después de un año de terapia para CML es predictiva de una supervivencia a largo plazo.

El término "paciente que sufren de leucemia mielogénica crónica o CML" como se usa aquí se refiere a cualquier paciente que sufre de CML e incluye a los pacientes sin tratamiento previo así como también a los pacientes que experimentaron algún tratamiento en la fase crónica de la CML.

El término "pacientes sin tratamiento previo" como se usa aquí se refiere a los pacientes con CML, incluyendo a los pacientes con CML recientemente diagnosticado, que nunca han sido tratados con ninguna droga quimioterapéutica, incluyendo, pero no limitándose a por ejemplo, busulfan ("BU"), hidroxiurea ("HU"), homoharringtonina ("HHT"), citarabina ("Ara-C"), Idadubicina ("I"), Etoposide ("E") o combinaciones de droga quimioterapéutica, es decir, I + Ara-C + E, es decir, "ICE" así como también cualquier interferón, incluyendo pero no limitándose a interferón alfa o interferón alfa modificado con PEG.

El término "pacientes que experimentaron algún tratamiento" como se usa aquí se refiere a los pacientes que han iniciado alguna forma de terapia con una droga quimioterapéutica que incluye, pero no se limita a, busulfan ("BU"), hidroxiurea ("HU"), homoharringtonina ("HHT"), citarabina ("Ara-C"), Idarubicina ("I"), Etoposide ("E") o combinaciones de drogas quimioterapéuticas, por ejemplo, "ICE".

El término "respuesta hemotológica" como se usa aquí se refiere a la mejora en WBC y las plaquetas.

Una respuesta hematológica completa se refiere a WBC menor a 10.000 por microlitro y un recuento de plaquetas menores a 450.000 por microlitro y diferencial normal en sangre periférica y bazo no palpable.

Una respuesta hemotológica parcial se refiere a una WBC menor a alrededor de 20.000 por microlitro, o al menos una reducción de alrededor del 50 % en la línea base WBC (evaluado antes del tratamiento).

En una realización preferida de la presente invención, se administra hidroxiurea a pacientes con CML antes de la iniciación del tratamiento con interferón alfa modificado con PEG y preferentemente alrededor de dos semanas y alrededor de tres meses antes de la iniciación con el interferón alfa modificado con PEG.

Las formulaciones de interferón alfa modificado con PEG no son efectivas cuando se administran oralmente, por lo tanto, el modo de administración preferido del interferón alfa modificado con PEG es parenteralmente, preferentemente por medio de una inyección subcutánea, IV, o IM. Por supuesto, se contemplan otros tipos de administración de ambos medicamentos, como por ejemplo, por medio de la pulverización nasal, transdérmicamente, por supositorio, por medio de la forma de dosis de liberación sostenida, y por inhalación pulmonar.

Cualquier forma de administración trabajará en tanto se administren las dosis adecuadas sin destruir al ingrediente activo.

Se puede utilizar el siguiente Diseño de Estudio Clínico para tratar pacientes con CML de acuerdo con el método de la presente invención. Muchas modificaciones a este protocolo de Diseño de Estudio Clínico serán obvias para el clínico entrenado, y el siguiente Diseño de Estudio Clínico no debe ser interpretado como limitante del alcance del método de esta invención que se define por medio de las Reivindicaciones más adelante.

Diseño de Estudio Clínico

En una realización preferida del método para el tratamiento de CML de la presente invención, se les puede administrar a los sujetos recientemente diagnosticados con CML, hidroxurea durante un máximo de hasta 3 meses para controlar los recuentos WBC. Este tratamiento no es necesario en los sujetos que presentan WBC de 50.000 μ l. La "fecha de diagnóstico" se considerará como la fecha en la que se le confirma al sujeto ser Ph¹+ por medio de la prueba citogenética (realizado en cualquier laboratorio usando RT-PCR). La aleatoriedad en este estudio debe tener lugar dentro de los 3 meses desde el diagnóstico inicial, y después de WBC de 50.000 μ l. Los sujetos que no alcanzan un WBC de 50.000 μ l o que tienen una esplenomegalia progresiva después del pre-tratamiento con hidroxurea, no serán elegidos al azar para recibir la droga del estudio. Los sujetos que no alcanzan un WBC de 50.000 μ l sin esplenomegalia progresiva después de hasta alrededor de 3 meses de terapia con hidroxurea, serán elegidos al azar en uno de los dos grupos de tratamiento A y B de la siguiente manera: los sujetos recibirán interferón alfa 2b modificado con PEG, es decir PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa 2b en dosis de 6,0 microgramos por kilogramo de inyección subcutánea una vez a la semana (**Grupo B**) o interferón alfa-2b en

~~50~~
48

dosis de 5 millones de unidades internacionales por metro cuadrado de área de superficie corporal por día "5 MIU/m²/día) (**Grupo A**).

Grupo A: INTRON® (interferón alfa-2b, recombinante)

5 MIU/m² diarios por inyección SC

Grupo B: Patente estadounidense PEG Intrón (PEG₁₂₀₀₀-interferón alfa-2b recombinante)

6,0 µg/kg semanales por inyección SC

Duración del Estudio y Esquema de visitas

La duración de este estudio está basada en el lograr una respuesta terapéutica, y será determinado por cada sujeto individualmente.

El tratamiento tanto con PEG Intrón o INTRON® A continuará durante un mínimo de 6 meses a menos que exista evidencia de progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o el sujeto pida discontinuar la terapia. La respuesta hematológica se evaluará en los meses 3, 6, 9 y 12 y la respuesta citogenética se evaluará en los meses 6 y 12 durante el primer año del tratamiento del estudio. Los sujetos que logran una respuesta hematológica completa en tres meses deben tener evaluada la respuesta citogenética también en 3 meses. Los farmacocinéticos de la población se llevarán a cabo en varios puntos del estudio. Además, se informará la calidad de vida y los datos de sobre vida totales. Los sujetos que logran una respuesta hemotológica completa en 6 meses continuarán el tratamiento durante otros 6 meses.

AL final de los seis meses de tratamiento, la respuesta hematológica del sujeto se evaluará para determinar si el sujeto ha logrado una respuesta hematológica completa. Los sujetos que logran una respuesta hematológica completa pueden continuar el tratamiento.

Criterios para la respuesta hematológica completa:

- WBC < 10.000/ µl

51
49

- Plaquetas $<450.000/\mu\text{l}$
- Diferencial normal en sangre periférica (PB)
- Sin bazo palpable

Se considerará el fracaso del tratamiento en los sujetos que no logran una respuesta hematológica completa después de 6 meses de tratamiento. La realización de otro tratamiento para este grupo quedará a criterio del médico. Los sujetos pueden continuar recibiendo su medicación asignada por el estudio durante 6 meses adicionales de acuerdo con este protocolo. El agregado de Ara-C se permitirá a los sujetos que fallaron en el tratamiento. Estos sujetos continuarán las evaluaciones asignadas por el estudio, incluyendo la evaluación citogenética de 12 meses.

- Después de un año de tratamiento, el sujeto que ha logrado al menos una respuesta parcial citogenética (90 % Ph^1+) puede continuar el tratamiento del estudio hasta la progresión de la enfermedad. Para los sujetos que no logran una respuesta citogenética menor después de 1 año de tratamiento, se considerará como tratamiento fallado y se discontinuará el tratamiento del estudio. Después de 2 años de tratamiento, los sujetos que han logrado una respuesta citogenética principal (35% de células ph^1+) pueden continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad. Los sujetos que no han logrado una respuesta citogenética principal discontinuarán el estudio. Se realizará un seguimiento de todos los sujetos en cuanto a sobre vida, si tener en cuenta si abandonaron el estudio o no.

Después de 12 meses de tratamiento, los sujetos que obtuvieron una respuesta citogenética menor (es decir, 90 % de células Ph^1+) serán aceptados para continuar con el tratamiento durante 12 meses adicionales. Después de 2 años de tratamiento, los sujetos con una respuesta citogenética parcial o

completa (es decir, ($<35\%$ de células Ph^1+) pueden continuar con el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

La meta de la terapia de CML mejorada de la presente invención es lograr al menos una respuesta citogenética parcial ($<90\%$ de células Ph^1+) después de 6 a 12 meses de tratamiento y preferentemente, lograr una respuesta citogenética parcial o completa ($<35\%$ de células Ph^1+) después de 12 a 24 meses de tratamiento.

Se puede utilizar el siguiente protocolo clínico para administrar la terapia CML de la presente invención.

La población del estudio incluirá pacientes hombres y mujeres con CML recientemente diagnosticado sin tratamiento previo y se incluirán si alcanzan los siguientes criterios de inclusión o exclusión:

Criterios de inclusión

a) Sujetos a los que se les diagnosticó CML en fase crónica dentro de los tres meses anteriores al enrolamiento en el estudio. La fecha de diagnóstico es la fecha de la primer documentación de la presencia del cromosoma Philadelphia (Ph^1+) confirmada por medio de una prueba citogenética, realizada por un laboratorio central.

b) Los sujetos deben tener CML en fase crónica que es positivo en células Ph^1+ confirmado por estudios citogenéticos, realizados en un laboratorio central.

c) Los sujetos deben alcanzar o exceder los siguientes criterios hematológicos

- Recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$
- Hemoglobina $\geq 9,0 \text{ g/dL}$
- Recuento WBC $\geq 2.000/\mu\text{l}$ pero $50,00/\mu\text{l}$

d) Los sujetos deben tener una función hepática y renal adecuadas definida por los siguientes parámetros, obtenidos dentro de los 14 días antes de la iniciación del tratamiento del estudio:

- SGOT y SGPT <2 veces el límite superior de la normal de laboratorio (ULN)

- Bilirrubina en plasma <2 veces ULN

- Creatinina en plasma $<2,0$ mg/dL

e) Los sujetos deben estar completamente recuperados de cualquier cirugía mayor anterior y deben haber pasado al menos 4 semanas post-operación.

f) Los sujetos deben tener entre 18-70 años

g) Los sujetos deben tener un estado de rendimiento ECOG de 0-2

h) Los sujetos deben firmar por escrito, el consentimiento voluntario antes de comenzar con el estudio, confirmando que desean participar de este estudio y que desean completar todas las evaluaciones de seguimiento.

Criterio de exclusión

a) Los sujetos con CML acelerada o en fase blástica definidos por los siguientes criterios.

Criterio para CML de fase acelerada (cualquiera de los siguientes):

Mieloblastos en sangre periférica 15 %

Basófilos en sangre periférica 20%

Mieloblastos en sangre periférica más proyelocitos 30%

Plaquetas $<100.000/\mu\text{l}$ no relacionadas con la terapia

Criterio para CML del blasto:

30% de mieloblastos en sangre periférica o médula ósea

b) Los sujetos que son candidatos para y planean recibir trasplante de médula ósea alogeneico, singeneico o derivado de sí mismo (BMT) dentro de los próximos 12 meses.

c) Los sujetos que han recibido un tratamiento anterior para su CML, exceptuando a la hidroxiurea.

d) Los sujetos que tienen una enfermedad cardiovascular severa, por ejemplo, arritmias que requieren tratamiento crónico, falla cardíaca congestiva (NYHA Clase III o IV), enfermedad coronaria isquémica sintomática.

e) Los sujetos con una historia de trastornos neuropsiquiátricos que requieren hospitalización

f) Los sujetos con disfunción tiroidea que no responden a la terapia

g) Los sujetos con diabetes mellitus no controlada

h) Los sujetos que tienen una historia de seropositividad para HIV

i) Los sujetos con infección activa y/o no controlada, incluyendo hepatitis activa

j) Los sujetos con una condición médica que requiere corticoesteroides sistémicos crónicos

k) Los sujetos con una historia de malignidades anteriores dentro de los últimos 5 años, excepto por cáncer de piel no melanoma curado quirúrgicamente, o carcinoma cervical in situ.

l) Los sujetos que han recibido cualquier terapia experimental dentro de los 30 días antes de inscribirse en este estudio

m) Los sujetos que se sabe abusan activamente del alcohol y drogas

n) Las mujeres que están embarazadas, amamantando, o tienen un potencial reproductivo y que no practican un medio efectivo de anticoncepción.

Criterio de discontinuación

Es el derecho y el deber del investigador interrumpir el tratamiento de cualquier sujeto cuya salud o bienestar pueda estar amenazado por la continuidad del estudio.

Los sujetos pueden discontinuar antes de completar el estudio debido a cualquiera de las siguientes razones:

- a) Experimenta el inicio de CML en fase acelerada o blasto.
- b) El WBC sube a 100.000/ μ l después de 3 meses de tratamiento tanto con INTRON® A o PEG intrón a pesar del tratamiento con hidroxiurea. El tratamiento con hidroxiurea está prohibido después de 3 meses de estar en estudio.
- c) Tiene un evento adverso clínico significativo determinado por el Investigador Principal
- d) No logra las respuestas terapéuticas deseadas en los meses 6 y 12
- e) Pide ser retirado del estudio
- f) No puede cumplir los requerimientos para las evaluaciones / visitas del estudio
- g) Se desarrollan circunstancias que impiden las evaluaciones / visitas del estudio
- h) Desarrolla otras condiciones por las que, de acuerdo con la opinión del investigador, lo mejor para el sujeto es retirarse del estudio
- i) Desarrolla una severa depresión o cualquier otro trastorno psiquiátrico que requiere hospitalización
- j) Experimenta una respuesta alérgica seria a la droga del estudio manifestada por medio de angioedema, broncoconstricción o anafilaxis.
- k) Experimenta toxicidades recurrentes a pesar de las reducciones de la dosis
- l) recibe un tratamiento con una medicación prohibida.

Análisis de los puntos finales primarios y secundarios

El punto final de eficacia primaria será la respuesta citogenética en 12 meses. El análisis primario será la comparación de los grupos de tratamiento con respecto a la proporción de sujetos con mayor respuesta citogenética en 12

meses usando la prueba Cochran Mantel-Haenszel ajustando para los estratos. Se hará una síntesis de la relación por diferencias y de los intervalos de 95% de seguridad para la relación por diferencias. El análisis se realizará sobre la base intento-de-tratamiento. El análisis primario estará basado en la respuesta citogenética donde los que responden son aquellos sujetos que no tuvieron fallas en el tratamiento y aquellos que tuvieron una respuesta citogenética principal ($<35\%$ de células Ph^{1+}) en 12 meses. En este análisis, los sujetos que tuvieron fallas en el tratamiento a 6 meses serán eliminados en la evaluación citogenética. En un análisis secundario de respuesta citogenética, los sujetos se analizarán de acuerdo con su respuesta citogenética en 12 meses, sin tener en cuenta si fallaron o no en el tratamiento.

Los puntos finales secundarios del estudio será la respuesta citogenética a 6 meses, la respuesta hematológica a 3, 6 y 12 meses, y la sobre vida total. La respuesta citogenética a 6 meses y la respuesta hematológica a 3, 6 y 12 meses se analizará usando la prueba Cochran Mantel-Haenszel. La sobre vida total se analizará usando la estadística de rango log. Se proporcionarán los estimativos Kaplan-Meier de las curvas de sobre vida. La relación entre el riesgo y el intervalo de 95% de seguridad para la relación de riesgo se obtendrá usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar un paciente con leucemia mielogénica crónica que comprende administrar a dicho paciente una dosis terapéuticamente efectiva de interferón alfa modificado con PEG durante un período de tiempo suficiente como para obtener al menos una respuesta citogénica parcial.

2. El método de la Reivindicación 1 donde el interferón modificado con PEG es interferón alfa-2 a modificado con PEG o interferón alfa-2b modificado con PEG.

3. El método de la Reivindicación 2 donde el paciente es un paciente sin tratamiento previo.

4. El método de la Reivindicación 3 donde el paciente que no fue tratado es alguien a quien se le diagnosticó recientemente leucemia mielogénica crónica.

5. El método de la Reivindicación 1 donde el paciente es un paciente que experimentó algún tratamiento.

6. El método de la Reivindicación 5 donde el paciente que experimentó algún tratamiento no tolera el interferón alfa o es resistente al interferón alfa.

7. El método de la Reivindicación 1 donde el período de tiempo es de al menos 6 meses.

8. El método de la Reivindicación 1 donde la respuesta citogenética es una respuesta citogenética completa.

9. Un método para tratar un paciente que tiene leucemia mielogénica crónica en fase crónica que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de interferón alfa modificado con PEG una vez a la semana durante un período de tiempo suficiente como para obtener al menos una respuesta citogenética parcial.

10. El método de la Reivindicación 9 donde el interferón alfa modificado con PEG es interferón alfa-2b modificado con PEG y la cantidad efectiva está dentro

de un rango entre alrededor de 4,5 microgramos/kg y alrededor de 6,5 microgramos/kg administrados una vez a la semana.

11. El método de la Reivindicación 9 donde el interferón alfa modificado con PEG es interferón alfa-2a modificado con PEG y la cantidad efectiva está dentro de un rango entre alrededor de 200 microgramos y alrededor de 250 administrados una vez a la semana.

12. El método de la Reivindicación 9 donde el período de tiempo es de al menos 6 meses.

13. El método de acuerdo con la Reivindicación 9 donde la respuesta citogenética es una respuesta citogenética completa.

14. El método de la Reivindicación 9 que además comprende administrar una cantidad efectiva de citarabina.

15. Un método de un paciente que está en fase crónica de leucemia mielogénica crónica que comprende administrarle entre alrededor de 4,5 microgramos/kg y alrededor de 9,0 microgramos/kg de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana durante un período de tiempo suficiente como para obtener al menos una respuesta citogenética parcial.

16. El método de la Reivindicación 15 donde el período de tiempo es de al menos 6 meses.

17. El método de la Reivindicación 15 donde el período de tiempo es de al menos 12 meses.

18. El método de la Reivindicación 15 donde se administran entre alrededor de 4,5 microgramos/kg y alrededor de 6,5 microgramos/kg de interferón alfa-2b modificado con PEG una vez a la semana.

19. El método de la Reivindicación 15 donde se obtiene una respuesta citogenética completa.

59
57

20. El método de la Reivindicación 15 que además comprende administrar una cantidad efectiva de citarabina.

RESUMEN

Se describen los métodos para tratar pacientes que no recibieron tratamiento alguno así como también pacientes que experimentaron algún tratamiento que padecen de CML, para lograr al menos, una respuesta citogenética parcial; los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de interferón-alfa modificado con PEG por ejemplo, interferón alfa-2b modificado con PEG como monoterapia o asociado con una cantidad terapéuticamente efectiva de Ara-C.

retiraron los folios 61 y 62
correspondientes a la tarjeta
para el archivo temático y a la
tarjeta para el archivo de propietario.
Coel 202010
Sen 8/00

Nota:
folio 63 Extracto para publicación, fue
retirado para publicar.
Marzo 12/02



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

Expediente 00-024855

64
59

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 42 []
- Reivindicaciones 57 []
- Resumen 60 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Firma Responsable

Fecha:

2000-04-01

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-06
60
430

EXPEDIENTE 00-024855

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: De acuerdo con lo previsto en el artículo 4 D 3 del Convenio de París, "los países de la Unión podrán exigir de quien haga una declaración de prioridad la presentación de una copia de la solicitud (descripción, dibujos, etc.) depositada anteriormente. Se podrá exigir que vaya acompañada de un certificado de la fecha del deposito expedido por dicha Administración y de una traducción". Concordante con lo anterior el artículo 13 numeral d) de la Decisión 344 exige la **presentación de una o más reivindicaciones** dentro del contenido de la solicitud presentada ante la oficina nacional competente. De lo que se concluye que una cosa es la traducción del capítulo reivindicatorio de la copia de la solicitud de la cual reivindica prioridad y otra diferente son las reivindicaciones contenidas en la solicitud nacional, las cuales es necesario confrontar y en todo caso deben coincidir. En conclusión, deberá presentarse la traducción del capítulo reivindicatorio de la copia certificada certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

**CONTINUACION DEL PRIMER EXAMEN DE FORMA JURIDICO.
EXPEDIENTE 00-024855**

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión
344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 6 de abril del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

HACIA ABAJO LA HOJA ESTA EN BLANCO.

Radicación no 00-24855Concepto Técnico no 850 Clasificación Internacional de Patentes A61K 38/21

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
- SI ☐ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
- SI ☐ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☐ NO ☒ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Junio 8/00

EXAMINADOR TÉCNICO
Código 202010

68

63

2000-06-15
430

EXPEDIENTE 00-024855

AUTO 0988

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Carlos R. Olarte, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérsele al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndole que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C. 15 JUN 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA