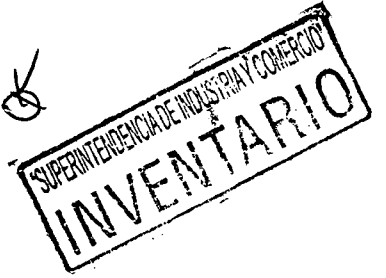




PCT

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION PCT

09-125771

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO MÉTODOS PARA UTILIZAR ANTAGONISTAS DE VASOPRESINA CON AGENTES DE QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINA PARA REDUCIR LA CARDIOTOXICIDAD Y/O PARA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO Tokio, Japón.

74. APODERADO GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

22. BOGOTÁ, D. C.,

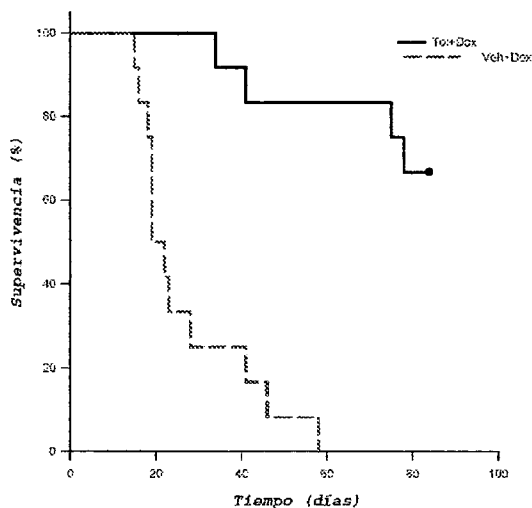
PETITORIO			
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO No. 09-125771-00000-0000 Fecha: 2009-11-06 12:25:22 Dep. 2020 NUECREACION Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 89	
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL			
SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad			
☒ Capítulo I ☐ Capítulo II			
2 SOLICITANTE	Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Nacionalidad o Domicilio: CHIYODA-KU, TOKIO, JAPÓN Lugar de Constitución: TOKIO, JAPÓN		IDENTIFICACION ☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número
	Teléfono: Fax: E-mail:		
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: GERMAN CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8 - 49 Torre A, Oficina 408 Bogotá, Colombia Teléfono: 2432835 Fax: 2848489 E-mail: hernandonannetti@gmail.com		IDENTIFICACION ☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.
	Nombre: ANEXO A Dirección: ANEXO B Nacionalidad o Domicilio: ANEXO C		
4 INVENTOR (ES) (72)			
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT /US2008/063374</u> Fecha <u>2008-05-12</u> Publicación internacional No. <u>WO2008/144269</u> Fecha <u>2008-11-27</u>			
6 Título (54) <u>METODOS PARA UTILIZAR ANTAGONISTAS DE VASOPRESINA CON AGENTES DE QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINA PARA REDUCIR LA CARDIOTOXICIDAD Y/O PARA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA.</u>			
7 Clasificación internacional (51)			
8 Prioridad ☒ SI ☐ NO	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	E.U.A.	2007-05-15	60/938089
9 Comprobante de pago No. <u>09 - 79,864</u> Fecha <u>2009-10-26</u> <u>09 - 83,300</u> <u>2009-11-06</u>			
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página			

10 Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción de examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☒ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros * Comprobante de pago No.09-83,300 de 2009-11-06 por 2 reivindicaciones adicionales.
- * Reporte de Búsqueda Internacional y su traducción al castellano.

1

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente

NOMBRE GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

FIRMA

C.C. 19.397.479

TP 38.422 C.S.J.

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

PI02-F06(2008-06-09)

ANEXO A
NOMBRE DE LOS INVENTORES

Inventor (es)

- 1. Yongge LIU**
- 2. Junichi KAMBAYASHI**

ANEXO B
DIRECCION DE LOS INVENTORES

1. 9900 Medical Center Drive, Rockville, Maryland 20850, E.U.A.
2. 9900 Medical Center Drive, Rockville, Maryland 20850, E.U.A.

ANEXO C
DOMICILIO DE LOS INVENTORES

1. Rockville, Maryland, E.U.A.
2. Rockville, Maryland, E.U.A.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125771- -00000-0000

NIT : 800176089-1

Fecha: 2009-11-06 12:25:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 79,864
 FECHA : OCTUBRE 26 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45101781	26/10/2009	1,191,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
110	PTC	SOLICITUD DE PATENTE DE INVEN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SDN: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-125771- -00000-0000

Fecha: 2009-11-06 12:25:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 83,300

FECHA : NOVIEMBRE 6 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FERNANDO NANNETTI	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	45095061	05/11/2009	161,000.00

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

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
2	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

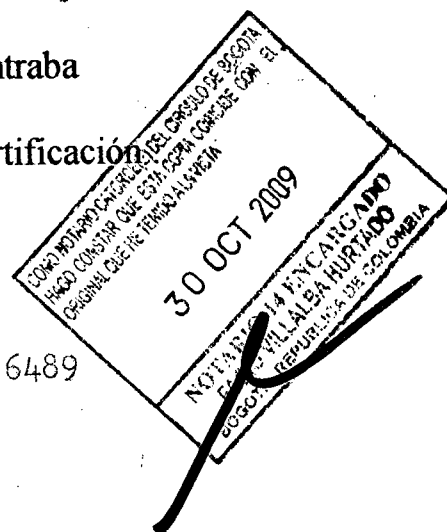
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

En Español aparece la certificación de la EMBAJADA DE COLOMBIA en Tokio – Japón , de fecha 1 de mayo de 2003 , donde se certifica que la compañía OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. está conformada de acuerdo a las leyes Japonesas y que se tuvo a la vista el documento original traducido al español , además que el objeto social de la mencionada compañía se encuentra descrito en el certificado que también se tuvo a la vista y hace la atestación de la conformación de la Junta Directiva .

Firma SERGIO SUAREZ ROA como Primer Secretario Encargado de Funciones Consulares .

El Jefe de la División de legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia certifica que la firma del Primer Secretario Encargado de Las Funciones Consulares en Tokio , Sr. SERGIO SUAREZ ROA es la registrada y que este funcionario se encontraba desempeñando esas funciones para la época de la certificación

CORRESPONDE A LA LEGALIZACION No. 216489



Luis Fernando Pérez Z.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolution 1029 Ministry of Justice
1997

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

Caro de Lopez

U28081

2001 MAY 15 P 1:14

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN ESTE DOCUMENTO
LAS FIRMAS DE LOS

30 OCT 2000

BOGOTA, COLOMBIA
FOLIO 14 DE 14
CORREO ELECTRONICO
BOGOTA, COLOMBIA

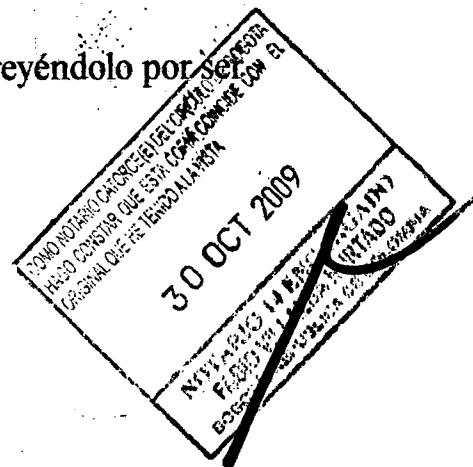
DECLARACION

Yo , Katsuhisa MEREN , de No. 1359-5-1-511 , Yonamoto , Yachiyo-shi ,
Chiba-Ken , Japón , hago solemne y sinceramente esta declaración que
yo entiendo perfectamente las lenguas Japonesa e Inglesa y que el
documento anexo en versión española es una traducción parcial , verdadera
y completamente fiel , hecha por mí al undécimo (11) dia de abril de 2003 ,
del documento anexo .

y que yo hago esta solemne declaración concientemente creyéndolo por ser
la misma verdadera .

Aparece firma ilegible

Katsuhisa MEREN



CERTIFICADO NOTARIAL

Registro No. 372 de 2003 suscrito y afirmado ante mí al undécimo (11) dia
de abril de 2003

Luis Hernandez Pérez Z.
Attorney at Law
Official Interpreter & Translator
Resolution 1029 Ministry of Justice
1991



**EMBAJADA DE COLOMBIA
SECCION CONSULAR
TOKIO, JAPON**

No. 19/2003

Tokio, 1 de mayo de 2003

El Suscrito Encargado de las Funciones Consulares en la Embajada de Colombia en Tokio,

CERTIFICA

- Que la compañía **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, está constituida de acuerdo con las leyes japonesas, desde el 10 de agosto de 1964, y tiene su sede principal en la ciudad de Tokio – Japón, según consta en la certificación de inscripción y registro de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio, número de registro de personería jurídica 0199-01-012986, documento cuyo original y traducción al español tuvo a la vista.
- Que el objeto social de la compañía **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, se encuentra descrito en el certificado de inscripción y registro anexo a la presente.
- Que la junta directiva de la compañía **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, está constituida por las siguientes personas: YUJIRO OTSUKA, en calidad de Director; ICHIRO OTSUKA, en calidad de Director; TATSUO HIGUCHI, en calidad de director; YUKIO KOBAYASHI, en calidad de Director; AKIHIKO OTSUKA, en calidad de Director; TETSUO ARASHI, en calidad de Director; NAKAIMA OKABAYASHI, en calidad de Director; HIROMI YOSHIKAWA, en calidad de Director; TADASU TOBA, en calidad de Director, TATSUO HIGUCHI, en calidad de Director Representante; NAKAIMA OKABAYASHI, en calidad de Director Representativo; MASAHIKO KATO, en calidad de Auditor; ISAO OTSUKA, en calidad de Auditor, TATSUYA OTSUKA, en calidad de Auditor.

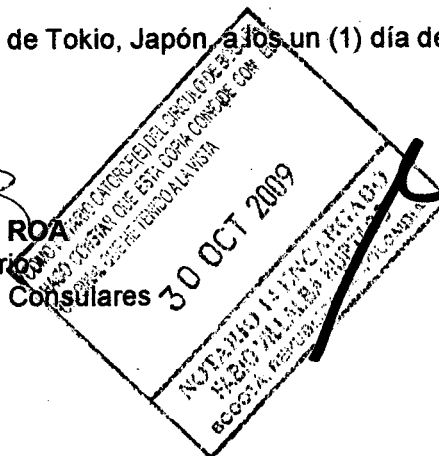
En constancia de lo anterior se firma en la ciudad de Tokio, Japón, a los un (1) día del mes de mayo de dos mil tres (2003)

SERGIO SUAREZ ROA

Primer Secretario

Encargado de Funciones Consulares

Fondo Rotatorio: US\$ 100.00
Impuesto de Timbre: US\$ 8.00
Total Derechos Cancelados: US\$ 108.00



APOSTILLE

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : **JAPÓN**

Este documento público

2. ha sido firmado por

Masakazu Watanabe3. actuando en calidad de **Notario de la Oficina de Asuntos****Legales de Tokio**

4. lleva el sello / estampador de

CERTIFICADO

5. en Tokio

6. abril 11 de 2003

7. Por El **Ministro de Relaciones Exteriores**8. 03 – No. **012631**

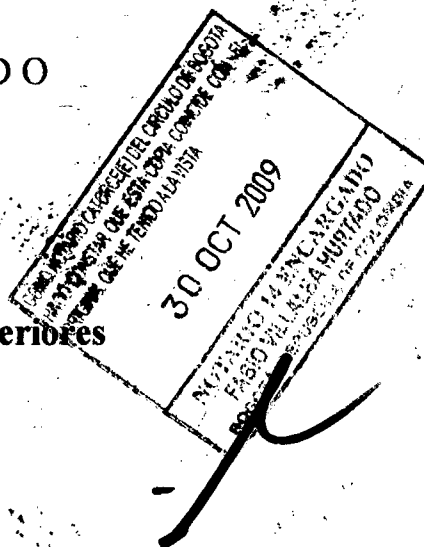
9. Sello / estampador

10. Firma

Aparece firma ilegible

Shinichi HAGIWARA

Por el Ministerio de Relaciones Exteriores



MINISTERIO DE ENLACES

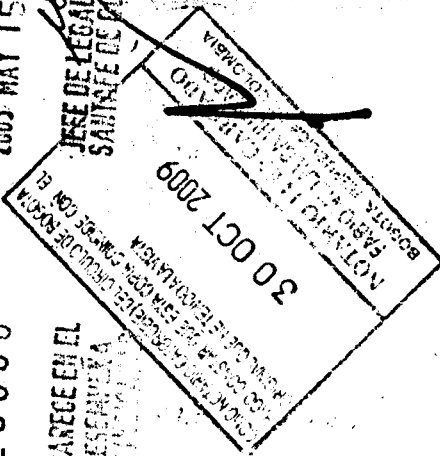
quis re legas

U28080

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESERVA
LAS FUENTES

2003 MAY 15 P 1:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

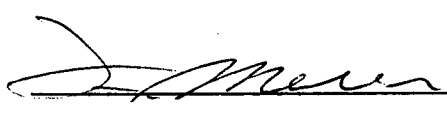




DECLARATION

I, Katsuhisa MEREN of No.1359-5-1-511, Yonamoto,
Yachiyo-shi, Chiba-ken, Japan, do solemnly and sincerely
declare that I well understand the Japanese language and
Spanish language and that the attached Spanish version
is partial, true and faithful translation made by me
this 11th day of April, 2003 of the attached document.

And I made this solemn declaration conscientiously
believing the same to be true.

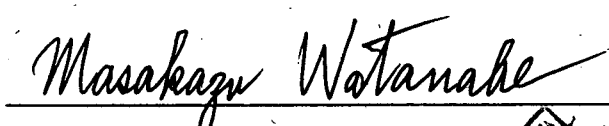


Katsuhisa MEREN

NOTARIAL CERTIFICATE

Registration No. 372 of 2003
Subscribed and affirmed before me,
on this 11th day of April, 2003.

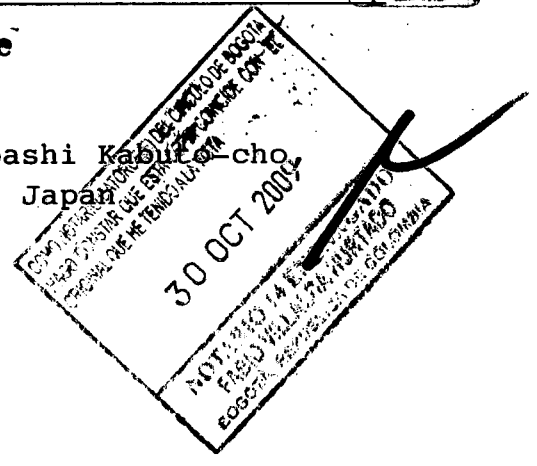






Masakazu Watanabe

Notary
No.1-10, Nihombashi Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan



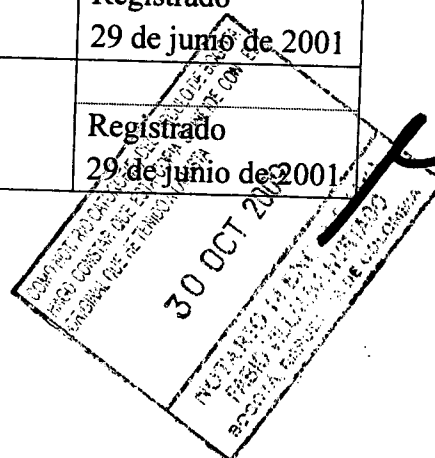
Certificado de todos asuntos actuales

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón

Número de corporación, etc. 0199-01-012986

Razón social	Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.	
Oficina principal	2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón	
Método de anuncio oficial	publicar en el boletín oficial	
Fecha de fundación de la corporación	10 de agosto de 1964	
Objetos	1. Producción, venta, exportación e importación de productos farmacéuticos, productos farmacéuticos para animales, cuasi-drogas, examen clínico, equipo médico, insecticida agrícola, cosméticos, bebida alcohólica, productos alimenticios, y artículos de uso diario y en general 2. Todos los negocios relacionados a los negocios arriba mencionados	
Número total de las acciones que se emiten	48,000,000	
Número total, clases y respectivos números de de las acciones emitidas	Número total de las acciones emitidas: 12,000,000	
Capital	6,000,000,000 yenes	
Estipulación sobre la restricción de la transferencia de las acciones	La transferencia de las acciones requiere la aprobación de la junta directiva.	
Asuntos sobre directores	Director Yujiro Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Ichiro Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Tatsuo Higuchi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Yukio Kobayashi	Registrado 29 de junio de 2001



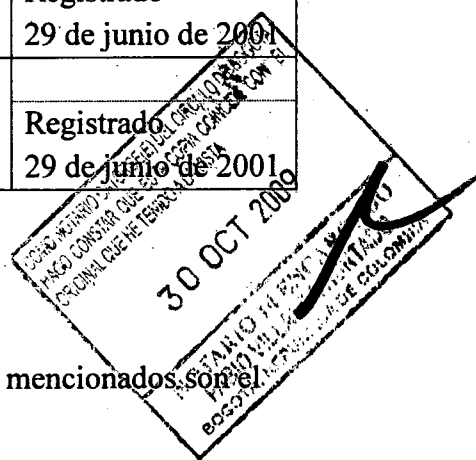
	Director Akihiko Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Tetsuo Arashi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Nakaima Okabayashi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Hiromi Yoshikawa	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Tadasu Toba	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Representativo Tatsuo Higuchi	Registrado 29 de junio de 2001
	Director Representativo Nakaima Okabayashi	Registrado 29 de junio de 2001
	Auditor Masahiko Kato	Registrado 29 de junio de 2001
	Auditor Isao Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001
	Auditor Tatsuya Otsuka	Registrado 29 de junio de 2001

Va omitido lo demás.

Este documento es el que certifica que los asuntos arriba mencionados son el total registrado en el registro y válido actualmente.

14 de enero de 2003

Sadatoshi Kataoka
Oficial encargado del registro
Oficina De Asuntos Legales De
Tokio



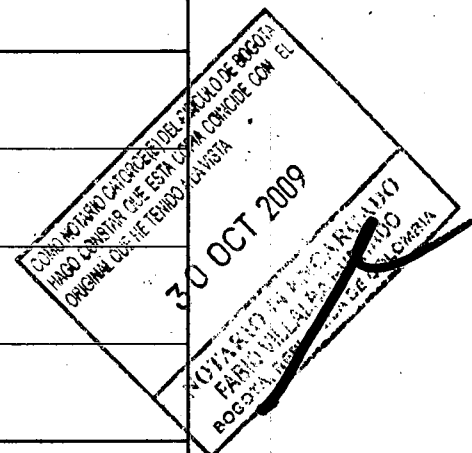
現在事項全部証明書

東京都千代田区神田司町二丁目9番地

大塚製薬株式会社

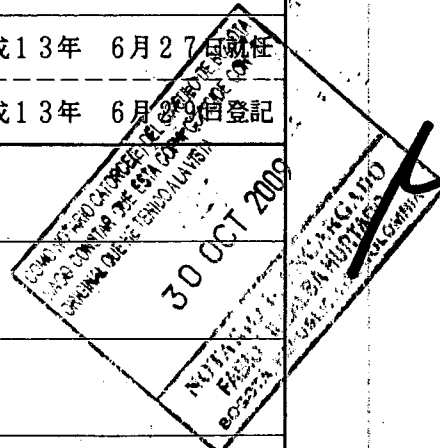
会社法人等番号 0199-01-012986

商号	大塚製薬株式会社	
本店	東京都千代田区神田司町二丁目9番地	
公告をする方法	官報に掲載して之を為すものとする	
会社成立の年月日	昭和39年8月10日	
目的	1 医薬品、動物用医薬品、医薬部外品、臨床検査、医療用具、農薬、化粧品、酒類、食料品、日用品雑貨の製造、販売、輸出並びに輸入 2 上記に附帯関連する一切の事業	
発行する株式の総数	4800万株	
発行済株式の総数並びに種類及び数	発行済株式の総数 1200万株	
資本の額	金60億円	
株式の譲渡制限に関する規定	株式の譲渡には取締役会の承認を要する	
役員に関する事項	取締役 大塚雄二郎	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 大塚一郎	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 樋口達夫	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 小林幸雄	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 大塚明彦	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記



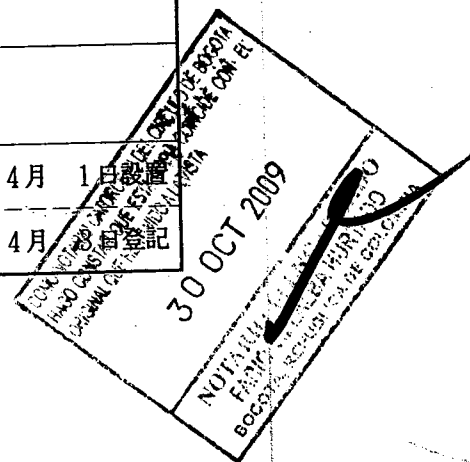
神田司町二丁目9番地
株式会社
等番号 0199-01-012986

	取締役 嵐 哲 夫	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 岡 林 中 今	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 吉 川 博 巳	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	取締役 鳥 羽 董	平成14年 6月26日就任
		平成14年 7月 2日登記
	東京都世田谷区松原三丁目25番19号 代表取締役 樋 口 達 夫	平成13年 6月27日重任
		平成13年 6月29日登記
	東京都文京区根津一丁目16番9号 代表取締役 岡 林 中 今	平成14年 6月26日就任
		平成14年 7月 2日登記
支 店	監査役 加 藤 昌 彦	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	監査役 大 塚 公	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	監査役 大 塚 達 也	平成13年 6月27日就任
		平成13年 6月29日登記
	1 札幌市中央区南一条西七丁目12番地	
	2 名古屋市中区丸ノ内三丁目13番21号	
	3 福岡市博多区奈良屋町13番13号	
	5 熊本市本山三丁目3番89号	
	6 仙台市青葉区上杉五丁目3番36号	平成11年 7月 8日移転
		平成11年 7月 8日登記



東京都千代田区神田司町二丁目9番地
 製菓株式会社
 会社法人等番号 0199-01-012986

7	千葉市中央区祐光一丁目5番2号	
8	静岡市西中原一丁目2番11号	
9	大阪市北区中之島六丁目2番40号	
10	京都市下京区烏丸通仏光寺下ル大政所町680番地の1	
11	広島市西区楠木町一丁目14番31号	
12	神戸市中央区磯辺通三丁目1番7号	平成11年 6月14日移転 平成11年 6月15日登記
13	埼玉県上尾市大字瓦葺字梶ヶ谷戸929番地1	
14	横浜市西区北幸二丁目15番1号	
15	東京都千代田区神田司町二丁目9番地	
16	新潟県新潟市近江260番地1の2	
17	石川県金沢市諸江町中丁160-1	平成13年 4月 1日設置 平成13年 4月 1日登記

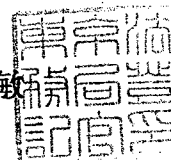


これは登記簿に記録されている現に効力を有する事項の全部であることを証明した書面である。

平成15年 1月14日

東京法務局
 登記官

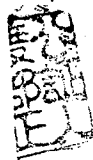
片岡 貞 敏



整理番号 エ754876

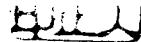
* 下線のあるものは抹消事項であることを示す。

3/3



平成15年登簿第

372 号



19

認

証

囑託人 目 連 勝 久 は、
本公証人の面前において別添文書に署名した。

よって、これを認証する。

平成15年 4 月 11 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町1番10号

東京法務局所属

公証人

Notary

渡部 正和
Masakazu Watanabe



証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成15年 4 月 11 日

東京法務局長

寶金敏明

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by Masakazu Watanabe
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of

Certified

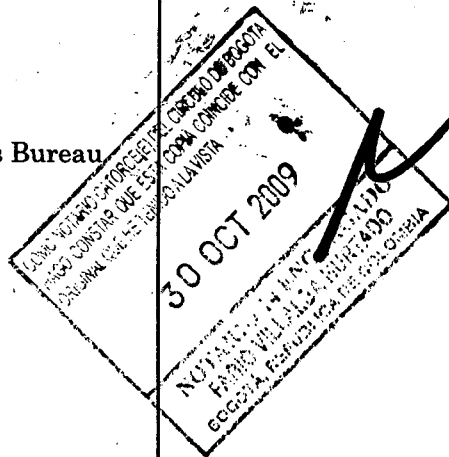
5. at Tokyo
6. APR. 11. 2003
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 03- N0012631
9. Seal/stamp:
10. Signature



S. Hagiwara

Shinichi HAGIWARA

For the Minister for Foreign Affairs



**METODOS PARA UTILIZAR ANTAGONISTAS DE VASOPRESINA CON AGENTES
DE QUIMIOTERAPIA CON ANTRACICLINA PARA REDUCIR LA
CARDIOTOXICIDAD Y/O PARA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA**

5

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un método para utilizar antagonistas de vasopresina para reducir la toxicidad cardíaca y/o para mejorar la supervivencia en pacientes tratados con agentes de quimioterapia con antraciclina, tal como doxorubicina (Adriamycin^{MR}), que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende como ingrediente activo un compuesto antagonista de vasopresina, simultáneamente o antes de la administración de antraciclina, y a composiciones útiles para el mismo.

15

Antecedentes de la Invención

Los agentes de antraciclina son antineoplásicos y se utilizan en la quimioterapia para el tratamiento de un amplio espectro de malignidades humanas hematogénicas y sólidas, inclusive cáncer de mama y leucemia. Sin embargo, la utilidad de las antraciclinas tal como doxorubicina (Adriamycin^{MR}) está limitada por el daño al miocardio acumulativo y relacionado con la dosis que puede conducir a la insuficiencia cardíaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés)^{1,2}. Se ha calculado que hasta 20% de los pacientes tratados con

20

25

doxorubicina pueden desarrollar CHF³.

Además de la dosis acumulativa, edad, terapia de combinación, hipertensión, enfermedad hepática, radiación de las paredes del pecho de un tratamiento previo contra el
5 cáncer y una enfermedad cardíaca preexistente se agregan factores de riesgo para la CHF inducida por doxorubicina⁴.

A pesar de su cardiotoxicidad conocida, la doxorubicina es uno de los agentes quimioterapéuticos más ampliamente utilizados debido a su efectividad para prolongar
10 la vida de pacientes con cáncer. Se ha calculado que más de 50% de los sobrevivientes a largo plazo de cáncer infantil fueron tratados con doxorubicina u otra antraciclina⁵. Sin embargo, muchos de los sobrevivientes quienes fueron tratados con doxorubicina tienen problemas a largo plazo, manifestados
15 frecuentemente como enfermedades cardíacas. Estas se presentan frecuentemente como cambios de EKG y arritmias o como una cardiomiopatía que conduce a la CHF, así como también un riesgo incrementado de muerte repentina y muerte de causas cardíacas⁶.

20 La cardiotoxicidad inducida por doxorubicina está relacionada con una dosis de doxorubicina de por vida, acumulativa, del paciente. La CHF se caracteriza por la capacidad reducida del corazón para bombear sangre, dando por resultado la retención de fluido y la activación neuro-
25 hormonal dañina. Si se dejan sin tratamiento, los pacientes

con CHF tienen una tasa de mortalidad muy alta. El mecanismo fundamental de esta cardiotoxicidad inducida por doxorubicina no está claro. La única estrategia efectiva para reducir la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina es limitar la exposición de la doxorubicina. Pero esto también limita la efectividad de la doxorubicina para tratar el cáncer.

El dexrazoxano (Zinecard^{MR}) es actualmente el único tratamiento de fármacos aprobado para reducir la cardiotoxicidad inducida por antraciclina con beneficios muy limitados⁶⁻⁸. De esta manera, existe una necesidad médica urgente e insatisfecha para desarrollar tratamientos que sean capaces de reducir la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina. La reducción de la toxicidad también permitirá que dosis más altas de doxorubicina sean administradas de manera segura a pacientes con cáncer.

La vasopresina (también conocida como hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés)) es un péptido pequeño de nueve aminoácidos sintetizado en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y almacenado en la pituitaria posterior. Su liberación es regulada por la osmolaridad del plasma y el volumen/presión de la sangre⁹. La vasopresina causa la vasoconstricción por vía de los receptores V_1 en las células de músculo liso vasculares y la retención de agua por vía de los receptores V_2 en los conductos de recolección de los riñones¹⁰.

Los niveles de vasopresina están elevados frecuentemente en pacientes con cáncer¹¹⁻¹⁴. La hiponatremia, debida a los niveles anormalmente altos de vasopresina, también es muy común en pacientes con cáncer^{12,15}. Además, se ha mostrado que los altos niveles de vasopresina en el suero están correlacionados con la baja tasa de supervivencia de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas¹⁶, indicando un papel perjudicial de la vasopresina en pacientes con cáncer.

Los estudios han mostrado que la doxorubicina puede incrementar el nivel de la vasopresina. En ratas tratadas con doxorubicina, la expresión del canal de agua de vasopresina y acuaporina-2, el cual transporta agua de un conducto de recolección en los riñones a la circulación sanguínea, es elevada¹⁷. Además, los conejos tratados con doxorubicina tienen una sensibilidad incrementada a la vasopresina¹⁸.

La evidencia acumulativa sugiere que la vasopresina puede jugar un papel importante en el desarrollo y progreso de la CHF: los niveles de canales de agua de vasopresina y acuaporina-2 están incrementados en la CHF¹⁹⁻²² y los antagonistas de V₂ han mostrado beneficios en la disminución de la congestión y síntomas de mejoramiento en sujetos con CHF^{23,24}. La retención de agua y el edema sistémico son las marcas distintivas de la CHF.

Previamente, algunos estudios investigaron el

potencial de antagonistas de vasopresina para reducir la lesión cardíaca inducida por doxorubicina y para promover la supervivencia en animales experimentales. Se descubrió que los antagonistas de vasopresina pueden aliviar los síntomas de la CHF¹⁸ causados por la inyección de doxorubicina. Sin embargo, en un estudio previo, OPC-31260, un antagonista del receptor V₂ de vasopresina, tuvo una reducción ligera pero no significativa de la tasa de mortalidad en ratas tratadas con doxorubicina²⁵. De esta manera, aunque estos estudios demostraron los beneficios de antagonistas de vasopresina en el tratamiento de la toxicidad inducida por doxorubicina, los efectos no fueron notables. En estos estudios previos, los antagonistas de vasopresina se administraron varias semanas después de la administración de la doxorubicina. De esta manera, la lesión permanente del miocardio puede ya haber ocurrido antes del inicio de la terapia con antagonistas de vasopresina. De manera importante, los modelos en estos estudios previos no pueden reproducir fielmente un ambiente de vasopresina elevada como se encuentra frecuentemente en pacientes con cáncer puesto que solo se utilizaron ratas normales saludables. Un modelo experimental con vasopresina elevada puede ser ideal para la evaluación del potencial terapéutico de antagonistas de V₂.

Breve Descripción de la Invención

Los presentes inventores han descubierto que los

compuestos antagonistas de vasopresina son efectivos para reducir la cardiotoxicidad y/o para mejorar la supervivencia en sujetos tratados con antraciclinas, tal como doxorubicina, tratamientos de quimioterapia, si los antagonistas de vasopresina son administrados simultáneamente con o antes de la administración de antraciclina.

De esta manera, la presente invención se refiere a un método para reducir la cardiotoxicidad y/o para mejorar la supervivencia que comprende administrar un compuesto antagonista de vasopresina simultáneamente con o antes de la administración de un agente de antraciclina, tal como doxorubicina, a un paciente en necesidad del mismo. Los métodos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar para reducir los efectos colaterales relacionados con la quimioterapia, tales como lesión cardíaca, especialmente insuficiencia cardíaca. Los métodos y composiciones de la presente invención también se pueden utilizar para mejorar la supervivencia con la terapia de doxorubicina.

Los presentes inventores también han descubierto que la vasopresina incrementa además la tasa de mortalidad en sujetos tratados con antraciclinas, tal como doxorubicina. De esta manera, los compuestos antagonistas de vasopresina pueden ser especialmente útiles y efectivos en pacientes tratados con doxorubicina con vasopresina elevada.

De esta manera, la presente invención incluye las

siguientes modalidades diversas.

En una primera modalidad, la presente invención proporciona un método para reducir la cardiotoxicidad y/o para mejorar la supervivencia después de un tratamiento
5 carcinostático con antraciclina que comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto antagonista de vasopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo simultáneamente
10 con o antes de la administración del agente de antraciclina.

En una segunda modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, para reducir la cardiotoxicidad.

En una tercera modalidad, la presente invención
15 proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad para mejorar la supervivencia.

En una cuarta modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es un compuesto
20 representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una quinta modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina se selecciona del grupo
25 que consiste de, pero no está limitado a, tolvaptan,

mozavaptan, conivaptan, lixivaptan, satavaptan, RWJ-351647, RWJ-339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166, JNJ-17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251 y sales farmacéuticamente
5 aceptables de los mismos.

En una sexta modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es un antagonista de vasopresina selectivo V_2 o un antagonista de vasopresina V_1/V_2 .

10 En una séptima modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde una antraciclina consiste de daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina e idarrubicina simultáneamente.

En una octava modalidad, la presente invención
15 proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es tolvaptan.

En una novena modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es clorhidrato de
20 mozavaptan.

En una décima modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es clorhidrato de conivaptan.

25 En una undécima modalidad, la presente invención

proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es lixivaptan.

En una duodécima modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en
5 donde el antagonista de vasopresina es satavaptan.

En una decimotercera modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es doxorubicina.

10 En una decimocuarta modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es daunorrubicina.

En una decimoquinta modalidad, la presente invención
15 proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en donde el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es epirubicina.

En una decimosexta modalidad, la presente invención proporciona un método de acuerdo con la primera modalidad, en
20 donde el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es idarrubicina.

En una decimoséptima modalidad, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto antagonista de vasopresina o una sal
25 farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir la

cardiotoxicidad y/o mejorar la supervivencia de la quimioterapia con antraciclina para la administración simultáneamente o antes de la administración de antraciclina.

En una decimoctava modalidad, la presente invención
5 proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto antagonista de vasopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad terapéuticamente efectiva de una antraciclina.

En una decimonovena modalidad, la presente invención
10 proporciona el uso de un compuesto antagonista de vasopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para reducir la cardiotoxicidad y/o mejorar la supervivencia de la quimioterapia con antraciclina para la administración simultáneamente o antes de la administración de
15 antraciclina.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra un Análisis de Supervivencia de Kaplan-Meier con la prueba de intervalo logarítmico de ratas tratadas con tolvaptan (cuyo título es "Análisis de
20 Supervivencia de Kaplan-Meier de ratas tratadas con tolvaptan").

La Figura 2 es una gráfica que muestra los resultados del inicio del tratamiento con tolvaptan después de la consumación del tratamiento con doxorubicina.

25 La Figura 3 muestra el protocolo para el estudio de

DDAVP (un agonista de vasopresina [desamino-Cys1,D-Arg8]-vasopresina) del Ejemplo 2 (cuyo título es "Protocolo para el estudio de DDAVP").

La Figura 4 muestra un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con la prueba de intervalo logarítmico de ratas tratadas con doxorubicina (cuyo título es "Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de ratas tratadas con doxorubicina").

La Figura 5 muestra el protocolo de tratamiento con fármaco y el protocolo de toma de muestras de sangre para determinar la concentración de doxorubicina en el Ejemplo 3 (cuyo título es "Protocolo de toma de muestras de sangre").

La Figura 6 es una gráfica que muestra los resultados del efecto de tolvaptan sobre las concentraciones de doxorubicina en el plasma (cuyo título es "Concentración de doxorubicina en el plasma").

La Figura 7 es una gráfica que muestra el efecto de tolvaptan sobre el efecto de mielosupresión de doxorubicina.

La Figura 8 es una gráfica que muestra el porcentaje de acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo después del tratamiento con tolvaptan en un modelo de inyección intravenosa.

La Figura 9 es una gráfica que muestra la fracción de eyección del ventrículo izquierdo después del tratamiento con tolvaptan en un modelo de inyección intravenosa (cuyo

título es "Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo").

La Figura 10 es una gráfica que muestra el volumen diastólico del extremo del ventrículo izquierdo/peso ajustado en ratas tratadas con doxorubicina (cuyo título es "Volumen
5 diastólico del extremo del ventrículo izquierdo/peso ajustado").

La Figura 11 es una gráfica que muestra el diámetro diastólico del extremo del ventrículo izquierdo/peso ajustado en ratas tratadas con doxorubicina (cuyo título es "Diámetro
10 diastólico del extremo del ventrículo izquierdo/peso ajustado").

La Figura 12 muestra el mejoramiento del índice de contractilidad de ratas tratadas con tolvaptan (cuyo título es "Mejoramiento del Índice de Contractilidad").

15 La Figura 13 muestra el protocolo de estudio del Ejemplo 5 para investigar si un antagonista de V_2 empeora la toxicidad de doxorubicina.

La Figura 14 muestra un Análisis de Supervivencia de Kaplan-Meier de ratas tratadas con tolvaptan con una
20 liberación elevada de vasopresina (cuyo título es "Análisis de Supervivencia de Kaplan-Meier").

Descripción Detallada de la Invención

Los agentes de antraciclina son agentes antineoplásicos utilizados en la quimioterapia para el
25 tratamiento de un amplio espectro de malignidades humanas

hematogénicas y sólidas, que incluyen cáncer de mama y leucemia. Sin embargo, la utilidad de las antraciclinas, tal como doxorubicina (Adriamycin^{MR}), está limitada por el daño al miocardio acumulativo y relacionado con la dosis². La toxicidad relacionada con la doxorubicina se presenta frecuentemente como cambios de EKG y arritmias o como una cardiomiopatía que conduce a la CHF, así como también un riesgo incrementado de muerte repentina y muerte de causas cardíacas⁶.

Los métodos de la presente invención son adecuados para tratar a un individuo afligido con alguna neoplasia/cáncer. Las células neoplásicas eliminadas por medio de los métodos de la presente invención incluyen células de tumores, neoplasmas, carcinoma, sarcomas, papilomas, leucemia, linfomas y similares. Los tumores sólidos son de interés particular.

Como se utiliza en este documento, el término "cáncer" incluye cualquier célula o células cuyos mecanismos de control de crecimiento normales están desestabilizados, proporcionando en consecuencia el potencial para la proliferación descontrolada de células. El término "cáncer" incluye células neoplásicas/tumores tanto benignos como malignos en tanto el sistema nervioso como la periferia, en donde la periferia se propone para referirse a todas las otras partes del cuerpo fuera del cerebro o médula espinal.

Un "paciente" como se describe en este documento incluye uno quien tiene cáncer tal como leucemia, linfomas, cáncer de mama, cáncer uterino, cáncer ovárico o cáncer pulmonar, y quien es tratado con un agente de antraciclina.

5 La presente invención también proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de un daño al tejido cardiaco de mamíferos tal como cardiotoxicidad causada por agentes antineoplásicos de antraciclina tal como doxorubicina.

10 La "cardiotoxicidad" como se utiliza en este documento incluye insuficiencia cardíaca clínica, cardiotoxicidad clínica tal como insuficiencia cardíaca aguda e insuficiencia cardíaca congestiva y/o arritmias cardíacas y cardiotoxicidad subclínica tal como aquella detectada por cambios patológicos en una biopsia cardíaca y/o química sanguínea o una disminución en las fracciones de eyección ventricular.

15 Los métodos de la presente invención también se pueden utilizar para el incremento de la supervivencia de sujetos durante y después de un tratamiento anticáncer.

20 En una primera modalidad de la presente invención, el ingrediente activo en el método para reducir la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento con antraciclina de la presente la invención es un compuesto antagonista de vasopresina. Los compuestos antagonistas de vasopresina de la presente invención incluyen, pero no están limitados a tolvaptan, mozavaptan, conivaptan, lixivaptan, satavaptan, RWJ-351647, RWJ-339489, SSR-149415, YM-222546, 25 YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166, JNJ-17308616, VMAX-

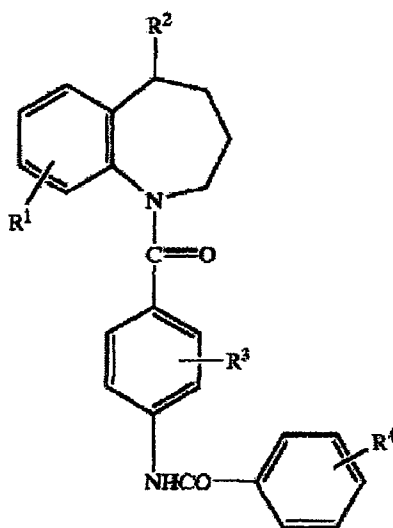
367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y un compuesto de benzoazepina o su sal como se describe en el documento WO 2007/074915, etcétera.

Los compuestos antagonistas de vasopresina de la presente
5 invención también incluyen compuestos de benzazepina que tienen actividad como un antagonista de vasopresina. Estos compuestos de benzazepina tienen actividad en los receptores tipo 1A (V_{1A}) y tipo 2 (V_2) de arginina-vasopresina (AVP) (es decir V_1/V_2) o son selectivos para el receptor V_2 . Los compuestos de benzazepina de la presente invención
10 incluyen pero no están limitados a los compuestos representados por la siguiente formula (I):

Fórmula (I)

15

20



en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 R^2 es un grupo hidroxilo, o un grupo de la fórmula: $--NR^5R^6$ en
25 donde R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y son cada uno un

átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior, o un grupo alcoxi inferior, R^4 es átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, o sales
5 farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En la descripción y las reivindicaciones, los grupos en la fórmula (I) anterior indican los siguientes grupos.

El "átomo de halógeno" indica un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo o un átomo de yodo. El
10 "grupo alquilo inferior" indica un grupo alquilo de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo.

El "grupo alcoxi inferior" indica un grupo alcoxi
15 de cadena recta o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, terc-butoxi, pentiloxi o hexiloxi.

Los compuestos de benzazepina de la fórmula (I) y los procesos para preparar los mismos se dan a conocer en los
20 documentos WO 91/05549, Patente Norteamericana No. 5,258,510 y Patente Norteamericana No. 5,753,677, así como también en la contraparte japonesa JP-A-6-80641, cada uno de los cuales se incorpora en este documento a manera de referencia en su totalidad.

25 Los compuestos de benzazepina de la fórmula (I) de

la presente invención pueden formar fácilmente una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable con un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, etcétera y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido p-toluensulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido benzoico, etcétera.

Entre los compuestos de benzazepina de la fórmula (I), los compuestos que tienen un grupo ácido pueden formar fácilmente una sal con un compuesto básico farmacéuticamente aceptable. Los compuestos básicos incluyen hidróxidos de metal tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, etcétera; carbonatos de metales alcalinos o carbonatos de hidrógeno, tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, etcétera y alcoholatos de metales alcalinos tales como metilato de sodio, metilato de potasio, etcétera.

Los compuestos antagonistas de vasopresina de la fórmula (I) de la presente invención se utilizan en la forma de una preparación farmacéutica convencional. La preparación se realiza al utilizar diluyentes o portadores convencionales

tales como materiales de relleno, agentes de espesamiento, sustancias aglutinantes, agentes de humedecimiento, desintegradores, surfactantes, lubricantes y similares. Las preparaciones farmacéuticas se pueden seleccionar de varias formas de acuerdo con las utilidades deseadas y las formas representativas son comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etcétera) y similares.

Con el propósito de formar comprimidos, se utilizan portadores farmacéuticos bien conocidos tales como vehículos (por ejemplo lactosa, azúcar blanca, cloruro de sodio, glucosa, urea, almidón, xilitol, manitol, eritritol, sorbitol, carbonato de calcio, caolín, celulosa cristalina, ácido silícico, etcétera), sustancias aglutinantes (por ejemplo agua, etanol, propanol, jarabe simple, solución de glucosa, solución de almidón, solución de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio, polivinilpirrolidona, etcétera), desintegradores (por ejemplo almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, polvo de laminaran, carbonato ácido de sodio, carbonato de calcio, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitan, laurilsulfato de sodio, monoglicérido esteárico, almidones, lactosa, etcétera), inhibidores de desintegración (por ejemplo azúcar blanca, estearina, manteca de cacao, aceites hidrogenados, etcétera), promotores de la absorción (por

ejemplo base de amonio cuaternario, laurilsulfato de sodio, etcétera), agentes de humedecimiento (por ejemplo glicerina, almidones, etcétera), adsorbedores (por ejemplo, almidones, lactosa, caolín, bentonita, silicatos coloidales etcétera),
5 lubricantes (por ejemplo, talco purificado, estearatos, polvo de ácido bórico, polietilenglicol, etcétera) y similares. Además, los comprimidos también pueden estar en la forma de un comprimido recubierta convencional, tales como comprimidos recubiertas con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina,
10 comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos con recubrimiento de película o comprimidos con doble o múltiples capas. En la preparación de píldoras, se pueden utilizar portadores convencionales e incluyen, por ejemplo, vehículos (por ejemplo glucosa, lactosa, almidones, manteca de cacao,
15 aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco, etcétera), sustancias aglutinantes (por ejemplo polvo de goma arábiga, polvo de tragacanto, gelatina, etanol, etcétera), desintegradores (por ejemplo laminaran, agar, etcétera) y similares. En la preparación de supositorios, se pueden
20 utilizar los portadores convencionales e incluyen, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semi-sintéticos y similares. Se pueden preparar cápsulas al cargar una mezcla del compuesto de la presente invención y los
25 portadores anteriores en cápsulas de gelatina dura, cápsulas

suaves o cápsulas de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas de HPMC) de manera usual. En la preparación de inyecciones, las soluciones, emulsiones y suspensiones se esterilizan y se hacen preferiblemente isotónicas con la sangre. En la
5 preparación de estas soluciones, emulsiones y suspensiones, se utilizan diluyentes convencionales tales como agua, alcohol etílico, macrogol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácidos grasos de polioxietilen-sorbitan y similares. En este
10 caso, las preparaciones farmacéuticas también se pueden incorporar con cloruro de sodio, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para hacerlas isotónicas y también se pueden incorporar con solubilizadores, amortiguadores y agentes anestésicos convencionales. Además, las preparaciones
15 farmacéuticas pueden incorporar opcionalmente agentes colorantes, conservadores, perfumes, sabores, agentes edulcorantes y otros medicamentos, si se requiere.

La cantidad de los compuestos antagonistas de vasopresina de la fórmula (I) a ser incorporada en la
20 composición farmacéutica de la presente invención se puede seleccionar de un amplio intervalo. Usualmente, la cantidad está preferiblemente en el intervalo de 1 a 70% en peso, más preferiblemente de 5 a 50% en peso, con base en el peso de la composición.

25 Un método adecuado para la administración de las

composiciones de la presente invención se puede determinar de acuerdo con varias formas de preparaciones, edades, sexos y otras condiciones de los pacientes, el grado de gravedad de las enfermedades y similares. Por ejemplo, los comprimidos, 5 píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por la ruta oral. Las inyecciones se administran por la ruta intravenosa solas o junto con un líquido auxiliar convencional (por ejemplo glucosa, soluciones de aminoácidos) y además se administran opcionalmente solas en 10 la ruta intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, si se requiere. Los supositorios se administran en la ruta intrarectal.

La dosificación de los compuestos antagonistas de vasopresina de la presente invención se puede seleccionar de acuerdo con el uso, edades, sexos y otras condiciones de los 15 pacientes, el grado de gravedad de las enfermedades y similares. Una dosis adecuada está en el intervalo de 0.1 mg a 1000 mg/peso corporal al día, preferiblemente de 0.5 mg a 500 mg/peso corporal al día, más preferiblemente de 1 mg a 100 20 mg/peso corporal al día.

Los compuestos antagonistas de vasopresina de la presente invención incluyen, pero no están limitados a tolvatan, mozavaptan, conivaptan, lixivaptan y satavaptan o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Además, 25 RWJ-351647 y 339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471,

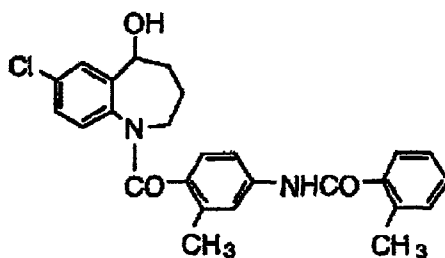
YM-218, FR-218944, JNJ-17079166, JNJ-17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251, etcétera, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden emplear como antagonistas de vasopresina en la presente
5 invención.

En otra modalidad, la presente invención proporciona un método para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una combinación de un compuesto antagonista de vasopresina y una
10 antraciclina. Las antraciclinas incluyen, pero no están limitadas a daunorrubicina (Cerubidine^{MR}), doxorubicina (Adriamicin^{MR}, Rubex^{MR}), epirubicina (Ellence^{MR}, Pharmorubicin^{MR}) e idarrubicina (Idamycin^{MR}). Las combinaciones de la invención pueden incluir un vehículo, portador o
15 diluyente farmacéuticamente aceptable.

La selección de la dosificación del compuesto antagonista de vasopresina y la antraciclina es aquella la cual puede proporcionar alivio al paciente medido por una reducción de la cardiotoxicidad del tratamiento de
20 antraciclina solo y/o el mejoramiento de la efectividad del tratamiento del cáncer. Como es bien sabido, la dosificación de cada componente depende de varios factores tales como la potencia del compuesto específico seleccionado, el modo de administración, la edad y peso del paciente, la gravedad de la
25 condición a ser tratada y similares. Esto se considera que

está dentro de la experiencia del artífice y uno puede revisar la bibliografía existente con respecto a cada componente para determinar la dosis óptima.

El antagonista de vasopresina actualmente preferido que se utiliza de acuerdo con la invención es tolvaptan. Tolvaptan, también llamado, 7-cloro-5-hidroxi-1-[2-metil-4-(2-metilbenzoil-amino)benzoil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina, es un antagonista de V_2 de vasopresina selectivo. El tolvaptan está representado por la siguiente estructura:



10

El tolvaptan genera una producción incrementada dependiente de la dosis de orina diluida sin alterar el balance de electrolitos en el suero y sin la activación del sistema de renina-angiotensina.

Otros antagonistas de vasopresina los cuales se pueden utilizar incluyen, pero no están limitados a: mozavaptan (descrito en la Patente Norteamericana No. 5,258,510, la cual se incorpora en este documento a manera de referencia en su totalidad), conivaptan (descrito en la Patente Norteamericana No. 5,723,606, la cual se incorpora en este documento a manera de referencia en su totalidad),

20

25

lixivaptan (descrito en el documento EP 636625 y la Patente Norteamericana No. 5,516,774, las cuales se incorporan cada una en este documento a manera de referencia en su totalidad) y satavaptan (descrito en el documento WO971556, la cual se
5 incorpora en este documento a manera de referencia en su totalidad). Además, RWJ-351647 y 339489, SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944, JNJ-17079166 y 17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-52186, SRX-251, y un compuesto de benzoazepina o su sal descrito en el documento
10 WO2007/074915, etcétera, también se pueden emplear como antagonistas de vasopresina en la presente invención.

Para el uso en la medicina, se pueden utilizar sales farmacéuticamente aceptables en la preparación de compuestos antagonistas de vasopresina de acuerdo con la invención. La
15 expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye tanto sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables como sales catiónicas farmacéuticamente aceptables.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva" utilizado en este documento se refiere a una cantidad
20 suficiente del compuesto para reducir el infarto, tal como por ejemplo, infarto de miocardio, a una relación razonable de beneficio/riesgo aplicable a cualquier tratamiento médico.

El nivel de dosis específico terapéuticamente efectivo para cualquier paciente particular dependerá de una
25 variedad de factores que incluyen la gravedad de la condición;

actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada y la edad del sujeto. Sin embargo, alguna variación en la dosificación ocurrirá necesariamente dependiendo de la condición del sujeto que es tratado. La
5 persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

Una combinación de antagonistas de vasopresina y antraciclinas de la presente invención se puede administrar de una manera estándar tal como por lo ruta oral, parenteral,
10 transmucosa (por ejemplo, por la ruta sublingual o por vía de la administración bucal), tópica, transdérmica, rectal, por vía de la inhalación (por ejemplo, nasal o inhalación profunda en los pulmones). La administración parenteral incluye, pero no está limitada a, la administración intravenosa, intra-
15 arterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal e intra-articular o por vía de una técnica de alta presión, como Powderject^{MR}.

Para la administración bucal, la composición puede estar en la forma de comprimidos o pastillas rombóticas
20 formuladas de manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes (por ejemplo, jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto, mucílago de almidón o
25 polivinilpirrolidona), materiales de relleno (por ejemplo,

lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio o sorbitol), lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol o sílice), desintegrantes (por ejemplo
5 almidón de papa o glicolato sódico de almidón) o agentes de humedecimiento (por ejemplo, lauril-sulfato de sodio). Los comprimidos pueden ser revestidos de acuerdo con métodos bien conocidos en el campo.

Adicionalmente, las composiciones de la presente
10 invención se pueden formular para la administración parenteral por medio de la inyección o la infusión continua. Las formulaciones para la inyección pueden estar en la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación, tales como
15 agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en la forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos) antes del uso.

Para la administración oral, una composición
20 farmacéutica puede tomar la forma de soluciones, suspensiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. Los comprimidos que contienen varios excipientes tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato de calcio se emplean junto con varios agentes desintegrantes tales como
25 almidón y preferiblemente almidón de papa o tapioca y ciertos

silicatos complejos, junto con agentes aglutinantes tales como polivinilpirrolidona, sacarosa, gelatina y goma arábica. Adicionalmente, los agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, lauril-sulfato de sodio y talco son
5 frecuentemente muy útiles para propósitos de fabricación de comprimidos. Las composiciones sólidas de tipo similar también se emplean como materiales de relleno en cápsulas rellenas de gelatina suave y dura; los materiales preferidos en este sentido también incluyen lactosa o azúcar de la leche así como
10 también polietilenglicoles de alto peso molecular.

Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden incorporar en preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, por ejemplo. Además, las
15 formulaciones que contienen estos compuestos se pueden presentar como un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión, tales como jarabe de sorbitol, gomas
20 sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina, jarabe de glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, gel de estearato de aluminio,
25 agentes de emulsificación, tales como lecitina, monooleato de

sorbitan o goma arábica; vehículos no acuosos (los cuales pueden incluir aceites comestibles), tales como aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, propilenglicol y alcohol etílico; y conservadores, tales como p-hidroxbenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico. Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las composiciones de la presente invención para la administración por la ruta oral o por medio de la inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de ajonjolí, aceite de coco o aceite de cacahuate, así como también elíxires y vehículos farmacéuticos similares.

Cuando las suspensiones acuosas y/o elíxires se desean para la administración oral, los compuestos de esta invención se pueden combinar con varios agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes, agentes emulsionantes y/o agentes de suspensión, así como también diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y varias combinaciones similares de los mismos. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Una combinación de los antagonistas de vasopresina y

antraciclina de la presente invención también se puede administrar en una formulación de liberación controlada tal como una formulación de liberación lenta o liberación rápida. Estas formulaciones de liberación controlada de las combinaciones de esta invención se pueden preparar utilizando métodos bien conocidos para 5 aquellas personas expertas en el campo. El método de administración será determinado por el médico que atiende el caso u otra persona experta en el campo después de una evaluación de la condición y requerimientos del paciente.

10 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden consistir de una combinación de características de liberación inmediata y liberación controlada. Estas composiciones pueden tomar la forma de combinaciones de los ingredientes activos que varían en el tamaño de nanopartículas a micropartículas o en la forma de una pluralidad de gránulos con diferentes velocidades de liberación. 15

Las combinaciones de esta invención también se pueden administrar en forma parenteral. Para la administración parenteral, se pueden emplear soluciones en aceite de ajonjolí o cacahuete o en propilenglicol acuoso, así como también soluciones acuosas estériles de 20 las sales solubles en agua correspondientes. Estas soluciones acuosas se pueden amortiguar adecuadamente si es necesario, y el diluyente líquido primero se vuelve isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas son especialmente adecuadas para propósitos de inyección intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. En 25 este sentido, todos los medios acuosos estériles empleados se pueden

obtener fácilmente por medio de técnicas estándar bien conocidas para aquellas personas expertas en el campo.

Los métodos para preparar varias composiciones farmacéuticas con una cierta cantidad de ingrediente activo son conocidos, o serán
5 aparentes en vista de esta descripción, para aquellas personas expertas en el campo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener 0.1%-95% de los agentes terapéuticos de esta invención, preferiblemente 1%-70%. En cualquier caso, la composición o formulación
10 a ser administrada contendrá una cantidad de agente(s) terapéutico(s) de acuerdo con la invención en una cantidad efectiva para tratar la condición o enfermedad del sujeto que es tratado.

Los dos diferentes compuestos de esta invención, es decir el compuesto antagonista de vasopresina y la antraciclina, se pueden co-
15 administrar simultáneamente o se puede administrar primero la vasopresina seguida por una antraciclina.

La presente invención se ilustra con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

20

Ejemplos

Ejemplo 1

Métodos:

Se sabe que la inyección repetida de doxorubicina en animales causa una lesión cardíaca e incrementa la mortalidad. Se diseñó
25 un estudio para investigar el efecto de tolvaptan sobre la toxicidad

cardíaca inducida por doxorubicina y la muerte de animales. Cuatro grupos de ratas se evaluaron; todos con 6 inyecciones de doxorubicina (2.5 mg/kg cada una) durante un periodo de dos semanas. Para someter a prueba la capacidad del tolvaptan para prevenir la toxicidad, el tolvaptan (10 mg/kg por la ruta oral) se administró diariamente a un grupo de ratas (Tol+Dox). A otro grupo de ratas se les administró el vehículo únicamente (Veh+Dox). Para someter a prueba la capacidad de tolvaptan para invertir la toxicidad, el tolvaptan (10 mg/kg por la ruta oral) se administró diariamente a un grupo de ratas, iniciando después de la consumación de la administración de doxorubicina (Dox+Tol). A otro grupo de ratas se le administró el vehículo únicamente (Dox+Veh). La Tabla 1 resume las designaciones de los grupos:

15

Tabla 1: Grupos de tratamiento para el modelo de inyección intraperitoneal de doxorubicina

Dox: doxorubicina, Tol: tolvaptan, Veh: vehículo.

20

	Nombre del grupo	Dosis de Fármaco	Número de Ratas
1	Veh+Dox	La doxorubicina se inyectó 6 veces (2.5 mg/kg cada una, por la ruta intraperitoneal) durante un periodo de 13 días. El vehículo oral se administró diariamente, iniciando con la primera inyección de doxorubicina.	12

25

2	Tol+Dox	La doxorubicina se inyectó 6 veces (2.5 mg/kg cada una, por la ruta intraperitoneal) durante un periodo de 13 días. El tolvaptan oral (10 mg/kg) se administró diariamente, iniciando con la primera inyección de doxorubicina.	12
3	Dox+Veh	La doxorubicina se inyectó 6 veces (2.5 mg/kg cada una, por la ruta intraperitoneal) durante un periodo de 13 días. El vehículo oral se administró diariamente, iniciando al siguiente día después de la consumación de 6 inyecciones de doxorubicina.	12
4	Tol+Dox	La doxorubicina se inyectó 6 veces (2.5 mg/kg cada una, por la ruta intraperitoneal) durante un periodo de 13 días. El tolvaptan oral (10 mg/kg) se administró diariamente, iniciando al siguiente día después de la consumación de 6 inyecciones de doxorubicina.	12

Las ratas se observaron durante 12 semanas. La supervivencia se analizó utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier con la prueba de intervalo logarítmico.

La Figura 1 muestra que la tasa de mortalidad se

redujo significativamente por medio del tratamiento con tolvaptan ($p < 0.001$).

Cuando el tratamiento con el tolvaptan se inició después de la consumación de 6 inyecciones de doxorubicina, el efecto protector de tolvaptan se perdió en gran medida como se puede observar en la Figura 2. Hubo solo un pequeño retardo de la muerte de las ratas por el tolvaptan. En los dos grupos de ratas a los que se les administró doxorubicina y tolvaptan y las ratas a las cuales se les administró doxorubicina y vehículo únicamente, un total de 24 ratas recibieron la inyección de doxorubicina. Sin embargo, después de la consumación de la administración de doxorubicina, un número significativo de las ratas parecieron muy enfermas y se consideró que aún una terapia efectiva no podría ser capaz de invertir la lesión en las ratas muy enfermas. Solo 10 de estas ratas se seleccionaron para recibir el tratamiento con tolvaptan (5 ratas) o vehículo (5 ratas).

Los resultados mostrados en la Figura 2 muestran que el tolvaptan es muy efectivo en la prevención de la mortalidad causada por doxorubicina si el tolvaptan es co-administrado con doxorubicina. La capacidad para reducir la mortalidad se pierde en gran medida si el tratamiento solo es iniciado después de la consumación de 6 inyecciones de doxorubicina. De esta manera, un descubrimiento novedoso de este estudio es que los antagonistas de vasopresina necesitan ser

administrados ya sea antes o co-administrados con los agentes de quimioterapia para tener un efecto protector.

Ejemplo 2

Los presentes inventores investigaron si la
5 activación de los receptores V_2 puede acelerar la mortalidad inducida por doxorubicina. Una infusión subcutánea continua de 1 ng/h de DDAVP (desamino-Cys1, D-Arg-vasopresina) por animal se realizó utilizando una minibomba osmótica (velocidad de infusión: 0.5 μ L/h, ALZET^{MR} modelo 2002, DURECT
10 Corporation, Cupertino, CA) durante 14 días. El protocolo para este estudio se muestra en la Figura 3. En el día 0 se implantó subcutáneamente una minibomba osmótica. Las ratas de control falsas tuvieron el mismo procedimiento quirúrgico pero únicamente con solución salina en la minibomba. Las ratas
15 entonces se dividieron en dos grupos: uno con seis inyecciones intraperitoneales de doxorubicina (2.5 mg/kg) durante un periodo de 13 días y uno con inyecciones de solución salina. Las ratas se alimentaron con alimento líquido por todo el experimento. Con la infusión continua de DDAVP, la
20 alimentación con alimento líquido incrementa la sobrecarga de volumen sistémico y edema, condiciones observadas frecuentemente en pacientes con CHF.

Soportando el papel perjudicial de los receptores V_2 de vasopresina en la toxicidad inducida por doxorubicina, la
25 DDAVP incrementó estadística y significativamente la toxicidad

de la doxorubicina y aceleró significativamente la tasa de muerte de la doxorubicina en comparación con aquellas de ratas tratadas con doxorubicina sola ($p < 0.001$, prueba de intervalo logarítmico) como se muestra en la Figura 4. De esta manera, en pacientes tratados con doxorubicina, los niveles elevados de vasopresina pueden empeorar adicionalmente la toxicidad.

Ejemplo 3

Para determinar si el tolvaptan afecta la concentración en el plasma de doxorubicina, se obtuvieron muestras de plasma después de la primera (día 1) y sexta (día 13) inyección de doxorubicina con vehículo o tolvaptan y se midió la concentración en el plasma de doxorubicina. La Figura 5 muestra el protocolo de tratamiento con fármacos y el protocolo de toma de muestras de sangre para este estudio.

Como se muestra en la Figura 6, el tolvaptan no afectó la concentración en el plasma de doxorubicina.

Se sabe que las antraciclinas inclusive la doxorubicina causan mielosupresión debido a su capacidad para intercalarse en el ADN y para inhibir la síntesis de nuevas proteínas y la proliferación de células en la médula ósea (mecanismos similares están implicados en la inhibición de la proliferación de células cancerosas). La mielosupresión se utilizó como un índice de la capacidad de doxorubicina para inhibir la proliferación de células y el efecto

carcinostático. El tolvaptan no afectó el efecto mielosupresor de la doxorubicina como se muestra en la Figura 1, lo cual muestra que el tratamiento de trece días con doxorubicina redujo significativamente los conteos totales de glóbulos
5 blanco (WBC, por sus siglas en inglés) y linfocitos (LY, por sus siglas en inglés). Las muestras de sangre se tomaron después de 1 o 13 días de tratamiento con doxorubicina. Las disminuciones en los conteos de células sanguíneas fueron similares entre las ratas tratadas con vehículo y tolvaptan.
10 El tratamiento de un día con doxorubicina no afectó los conteos de células sanguíneas.

Estos resultados sugieren que es improbable que el tolvaptan afecte el efecto carcinostático de la doxorubicina.

Ejemplo 4

15 En un entorno clínico, la doxorubicina se administra por la ruta intravenosa a pacientes con cáncer. Adicionalmente, el efecto colateral principal que está asociado con el tratamiento con doxorubicina es la disfunción cardíaca y el desarrollo de CHF. Por lo tanto, el efecto de
20 tolvaptan sobre CHF se evaluó en un modelo de ratas con inyección intravenosa de doxorubicina. La función cardíaca se determinó utilizando una ultrasonografía de alta resolución.

Métodos:

Las ratas se dividieron en 3 grupos como se describe
25 en la Tabla 2 y se observaron durante 10 semanas.

Tabla 2: Los grupos de tratamiento para el modelo de inyección intravenosa de doxorubicina

Dox: doxorubicina, Tol: tolvaptan, Veh: vehículo.

5

10

15

	Nombre del grupo	Dosis de Fármaco o Concentración	Número de Ratas Incluidas en el Análisis de Datos
1	Control	Sin tratamiento	8
2	Dox+Veh-Echo (Estudio Echo)	La doxorubicina se inyectó 3 veces (3 mg/kg cada una, por la ruta intravenosa cada tercer día). El vehículo oral se administró diariamente.	13
3	Dox+Tol-Echo (Estudio Echo)	La doxorubicina se inyectó 3 veces (3 mg/kg cada una, por la ruta intravenosa cada tercer día). El tolvaptan oral (10 mg/kg) se administró diariamente.	12

20

25

Las ratas de control no se trataron. Para los grupos 2 y 3 con tratamiento con doxorubicina, a las ratas se les administró tres inyecciones por la ruta intravenosa de doxorubicina (3 mg/kg cada una) cada tercer día (dosis total de 9 mg/kg). Se seleccionó una dosis más baja de doxorubicina en este experimento (en comparación con la dosis en el Ejemplo 1) para permitir el desarrollo de CHF durante el periodo de 10 semanas. A las ratas se les administró ya sea el vehículo o tolvaptan (10 mg/kg) diariamente iniciando desde el primer día

de la inyección de doxorubicina. En los días con la co-administración de doxorubicina y tolvaptan, el tolvaptan se administró por medio de sonda gástrica 45 minutos antes de la inyección intravenosa de doxorubicina.

5 La función cardíaca se evaluó utilizando una ecocardiografía (Vevo 770, Visualsonics Inc, Toronto, Canadá). Las imágenes fantasma se tomaron una vez a la semana durante 10 semanas consecutivas. Las ratas se anestesiaron con Isoflurano y se registraron imágenes fantasmas del eje largo y
10 el eje corto paraesternal. Se realizaron análisis fuera de línea de la función cardíaca (fracción de eyección y acortamiento de fracción) y los datos anatómicos del corazón (diámetro y volumen diastólico del extremo del ventrículo izquierdo). Al final del periodo de 10 semanas se midió
15 invasivamente la contractilidad cardíaca (LVdp/dtmax/ip).

Resultados:

Los datos se presentan como Media $\pm$ SD (derivación estándar). El tratamiento con doxorubicina disminuyó progresivamente tanto el acortamiento fraccional como la
20 fracción de eyección del ventrículo izquierdo, indicando insuficiencia cardíaca, como se muestra en las Figuras 8 y 9. El tolvaptan mejoró significativamente la función cardíaca y disminuyó la velocidad del desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

25 Además de la disfunción cardíaca, las marcas

distintivas de la CHF también incluyen la remodelación del ventrículo izquierdo: la cámara se vuelve más grande y dilatada. En realidad, los datos de las imágenes fantasma mostraron que el volumen y diámetro diastólico del ventrículo izquierdo fueron incrementados progresivamente por el tratamiento con doxorrubicina como se muestra en las Figuras 10 y 11. El tolvaptan disminuyó la velocidad del proceso de remodelación.

Las mediciones hemodinámicas invasivas se realizaron al final del periodo de 10 semanas. El índice de contractilidad, como se define por la normalización de $LVdp/dtmax$ a presión instantánea de LV en $LVdp/dtmax$, fue más alto en las ratas tratadas con tolvaptan en comparación con aquel en las ratas tratadas con vehículo como se muestra en la Figura 12.

Ejemplo 5

Los presentes inventores investigaron si el tolvaptan puede mejorar la supervivencia bajo una activación sostenida de la condición del receptor V_2 (por medio de la infusión continua de un agonista de V_2 de DDAVP) en ratas tratadas con inyección intravenosa de doxorrubicina. Esta condición puede ser relevante para ciertos pacientes con cáncer quienes tienen una liberación elevada de vasopresina y están sometidos a quimioterapia, tal como con doxorrubicina.

Dos grupos de ratas se estudiaron y el protocolo se describe en la Figura 13. Las ratas se inyectaron por la ruta intravenosa con doxorubicina (3 mg/kg) 3 veces, una vez cada tercer día, por un total de 9 mg/kg (lo mismo como se describe el Ejemplo 4). A un grupo (Dox + DDAVP) se le administró el vehículo y al otro grupo (Dox+DDAVP+Tol) se le administró tolvaptan (10 mg/kg) una vez al día. Un minibomba osmótica (velocidad de infusión: 0.15 μ l/h, ALZET^{MR} modelo 2006, ALZA Corporation) se implantó en cada rata para la infusión subcutánea continua de 1 ng/h de DDAVP (un agonista de V₂ de vasopresina [desamino-Cys1, D-Arg8]-vasopresina).

El Análisis de Supervivencia de Kaplan-Meier se muestra en la Figura 14. Mientras que la infusión de DDAVP hizo que la doxorubicina fuera muy tóxica y las ratas murieron en 2 semanas, el tolvaptan mejoró significativamente la supervivencia. Estos datos sugieren que la toxicidad de la doxorubicina es mejorada bajo la condición de vasopresina elevada. El tolvaptan puede ser especialmente útil para reducir la toxicidad de la doxorubicina en pacientes con cáncer con vasopresina elevada.

Todas las patentes, solicitudes de patente, publicaciones científicas y médicas mencionadas en este documento se incorporan por este acto a manera de referencia en su totalidad. Por su puesto, se debe entender que lo anterior se refiere únicamente a las modalidades preferidas de

la presente invención y que numerosas modificaciones o alteraciones pueden ser hechas por aquellas personas de experiencia ordinaria en el campo sin apartarse del espíritu y alcance de la invención como se establece en las
5 reivindicaciones anexas.

Lista de Referencias

- (1) Christiansen S, Autschbach R. Doxorubicin in experimental and clinical heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg*
10 Octubre de 2006; 30(4):611-6.
- (2) Iarussi D, Indolfi P, Casale F, Martino V, Di Tullio MT, Calabro R. Anthracycline-induced cardiotoxicity in children with cancer: strategies for prevention and management. *Paediatr Drugs* 2005; 7(2):67-76.
- 15 (3) Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer* 1 de Junio de 2003; 97(11):2869-79.
- (4) Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced
20 cardiomyopathy. *N Engl J Med* 24 de Septiembre de 1998; 339(13):900-5.
- (5) Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer:
25 the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol*

Aril de 1997; 15(4):1544-52.

- (6) Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM y colaboradores. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 8 de Julio de 2004; 351(2):145-53.
- (7) Cvetkovic RS, Scott LJ. Dexrazoxane: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 2005; 65(7):1005-24.
- (8) Swain SM, Whaley FS, Gerber MC y colaboradores. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* Abril de 1997; 15(4):1318-32.
- (9) Brenner B, Rector F. *The Kidney*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004.
- (10) Tang WH, Bhavnani S, Francis GS. Vasopressin receptor antagonists in the management of acute heart failure. *Expert Opin Investig Drugs* Mayo de 2005; 14(5):593-600.
- (11) Campling BG, Sarda IR, Baer KA y colaboradores. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer* 15 de Mayo de 1995; 75(10):2442-51.
- (12) Mizobuchi M, Kunishige M, Kubo K, Komatsu M, Bando H, Saito S. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) due to small cell lung cancer with extremely high plasma vasopressin level. *Intern Med* Agosto de 1994;

33(8):501-4.

- (13) North WG. Gene regulation of vasopressin and vasopressin receptors in cancer. *Exp Physiol* Marzo de 2000; 85 Spec No:27S-40S.
- 5 (14) North WG, Pai S, Friedmann A, Yu X, Fay M, Memoli V. Vasopressin gene related products are markers of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* Junio de 1995; 34(3):229-35.
- (15) Talmi YP, Hoffman HT, McCabe BF. Syndrome of
10 inappropriate secretion of arginine vasopressin in patients with cancer of the head and neck. *Ann Otol Rhinol Laryngol* Noviembre de 1992; 101(11):946-9.
- (16) Umemura S, Segawa Y, Ueoka H y colaboradores. Serum level of arginine-vasopressin influences the prognosis of
15 extensive-disease small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* Agosto de 2007; 133(8):519-24.
- (17) Ma J, Fan S, Chen J, Gu Y, Lin S. Messenger RNA expressions of vasopressin system and aquaporin-2 in adriamycin-induced nephrotic rats and effects of
20 astragalus membranaceus. *Chin Med J (Engl)* Diciembre de 1999; 112(12):1068-72.
- (18) Johnston CI, Arnolda L, Abrahams J, McGrath B. Role of vasopressin in experimental congestive cardiac failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 7:S96-100.
- 25 (19) Price JF, Towbin JA, Denfield SW y colaboradores.

- Arginine Vasopressin Levels Are Elevated and Correlate With Functional Status in Infants and Children With Congestive Heart Failure. *Circulation* 17 de Mayo de 2004.
- (20) Burrell LM, Phillips PA, Risvanis J, Chan RK, Aldred KL,
5 Johnston CL Long-term effects of nonpeptide vasopressin V2 antagonist OPC-31260 in heart failure in the rat. *Am J Physiol* Julio de 1998; 275(1 Pt 2):H176-H182.
- (21) Francis GS, Tang WH. Vasopressin receptor antagonists: will the "vaptans" fulfill their promise? *JAMA* 28 de
10 Abril de 2004; 291(16):2017-8.
- (22) Xu DL, Martin PY, Ohara M y colaboradores. Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 1 de Abril de 1997; 99(7):1500-5.
- 15 (23) Burrell LM, Risvanis J, Johnston CI, Naitoh M, Balding LC. Vasopressin receptor antagonism—a therapeutic option in heart failure and hypertension. *Exp Physiol* Marzo de 2000; 85 Spec No:259S-65S.
- (24) Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J y colaboradores.
20 Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 3 de Junio de 2003; 107(21):2690-6.
- (25) Takeuchi M, Lee JD, Shimizu H, Ueda T. Effects of long-
25 term oral treatment with selective vasopressin V2

receptor antagonist (OPC-31260) on adriamycin-induced heart failure in rats. *Int J Cardiol* 4 de Abril de 2006; 108(2):231-6

REIVINDICACIONES

1. Un método para reducir la cardiotoxicidad y/o para mejorar la supervivencia de la quimioterapia con antraciclina, caracterizado porque comprende administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto antagonista de vasopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como el ingrediente activo, administrado simultáneamente con o antes de la administración de antraciclina.

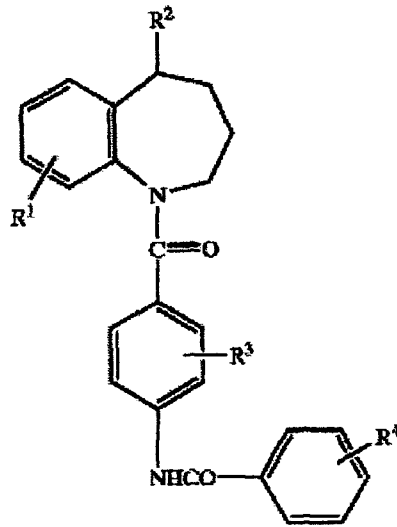
2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es para reducir la cardiotoxicidad.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es para mejorar la supervivencia.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es un compuesto representado por la fórmula (I):

Fórmula (I)

5



en donde R^1 es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
 10 R^2 es un grupo hidroxilo, o un grupo de la fórmula: $--NR^5R^6$ en
 donde R^5 y R^6 son los mismos o diferentes y son cada uno un
 átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior, R^3 es un átomo
 de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo inferior,
 o un grupo alcoxi inferior, R^4 es átomo de halógeno, un grupo
 15 alquilo inferior o un grupo alcoxi inferior, o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El método de conformidad con la reivindicación
 1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina se
 selecciona del grupo que consiste de tolvaptan, mozavaptan,
 20 conivaptan, lixivaptan, satavaptan, RWJ-351647, RWJ-339489,
 SSR-149415, YM-222546, YM-471, YM-35471, YM-218, FR-218944,
 JNJ-17079166, JNJ-17308616, VMAX-367, VMAX-382, VMAX-372, ORG-
 52186, SRX-251 y una sal farmacéuticamente aceptable de los
 mismos.

25 6. El método de conformidad con la reivindicación

1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es un antagonista de vasopresina selectivo de V_2 o un antagonista de vasopresina de V_1/V_2 .

7. El método de conformidad con la reivindicación
5 1, caracterizado porque la antraciclina se selecciona del grupo que consiste de daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina e idarrubicina.

8. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es
10 tolvaptan.

9. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es clorhidrato de mozavaptan.

10. El método de conformidad con la reivindicación
15 1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es clorhidrato de conivaptan.

11. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es lixivaptan.

20 12. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es satavaptan.

13. El método de conformidad con la reivindicación
1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es
25 tolvaptan y la antraciclina es daunorrubicina.

14. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es doxorubicina.

15. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es epirubicina.

16. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el antagonista de vasopresina es tolvaptan y la antraciclina es idarrubicina.

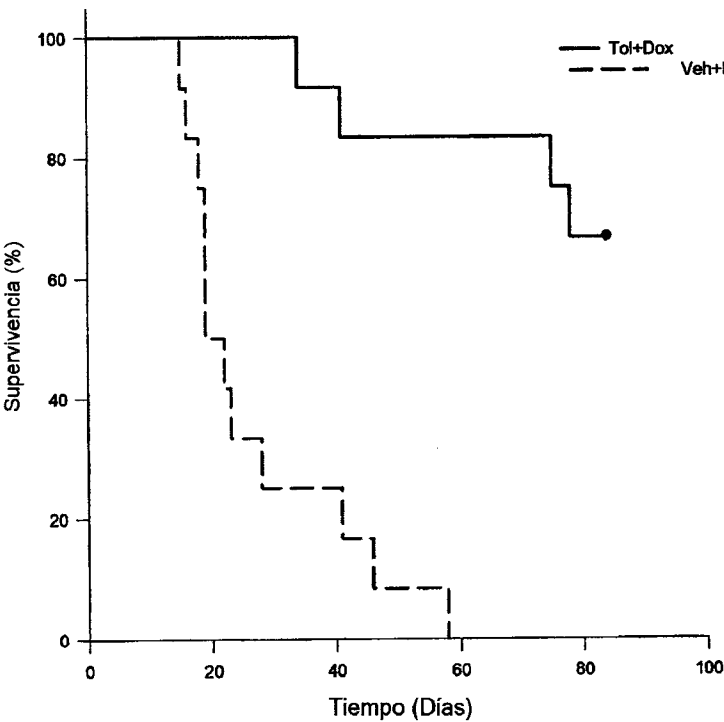
10 17. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto antagonista de vasopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir la cardiotoxicidad y/o para mejorar la supervivencia de la quimioterapia con antraciclina, para la administración 15 simultáneamente con o antes de la administración de antraciclina.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para reducir la cardiotoxicidad y/o para mejorar la supervivencia del tratamiento con agentes de antraciclina que comprenden
5 administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición que comprende un compuesto antagonista de vasopresina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo, administrado simultáneamente con o antes de la administración de antraciclina.

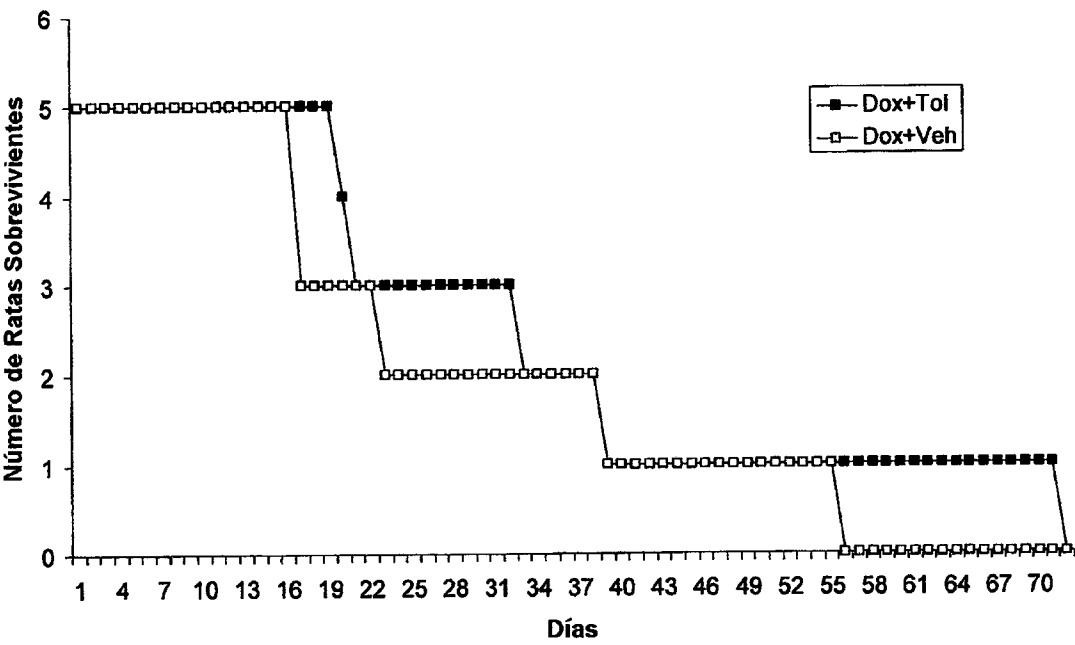
10

Figura 1



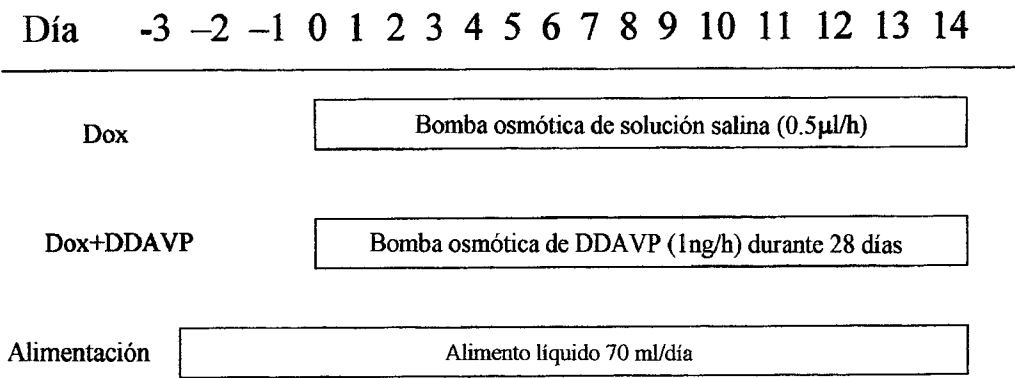
Dox: doxorubicina. Tol: tolvaptan. Veh: vehículo

Figura 2



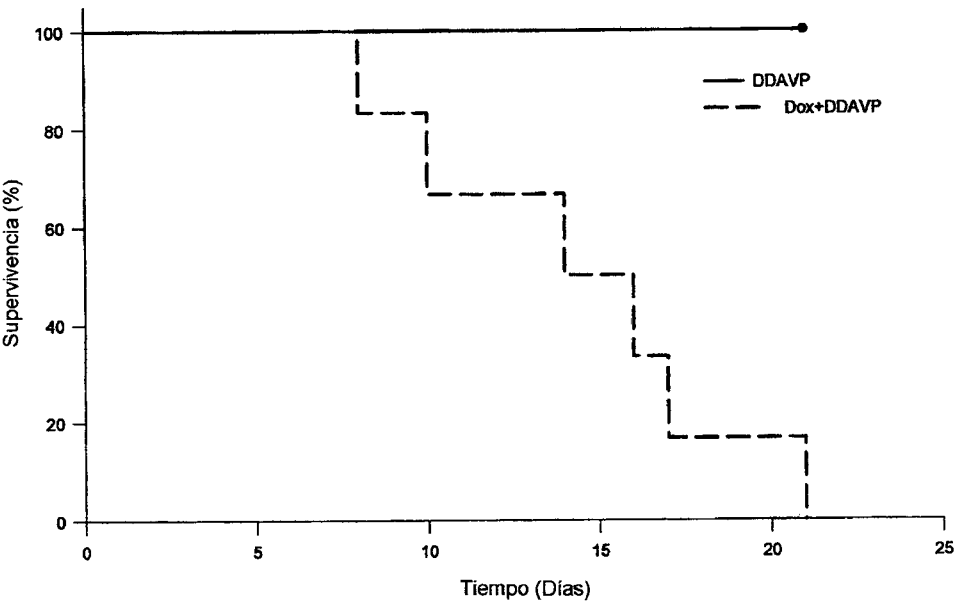
Dox: doxorubicina. Tol: tolvaptan. Veh: vehículo.

Figura 3



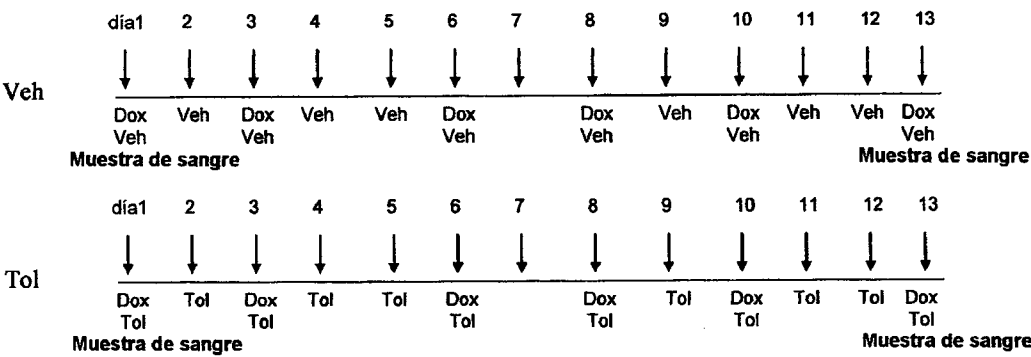
Dox: doxorubicina.

Figura 4



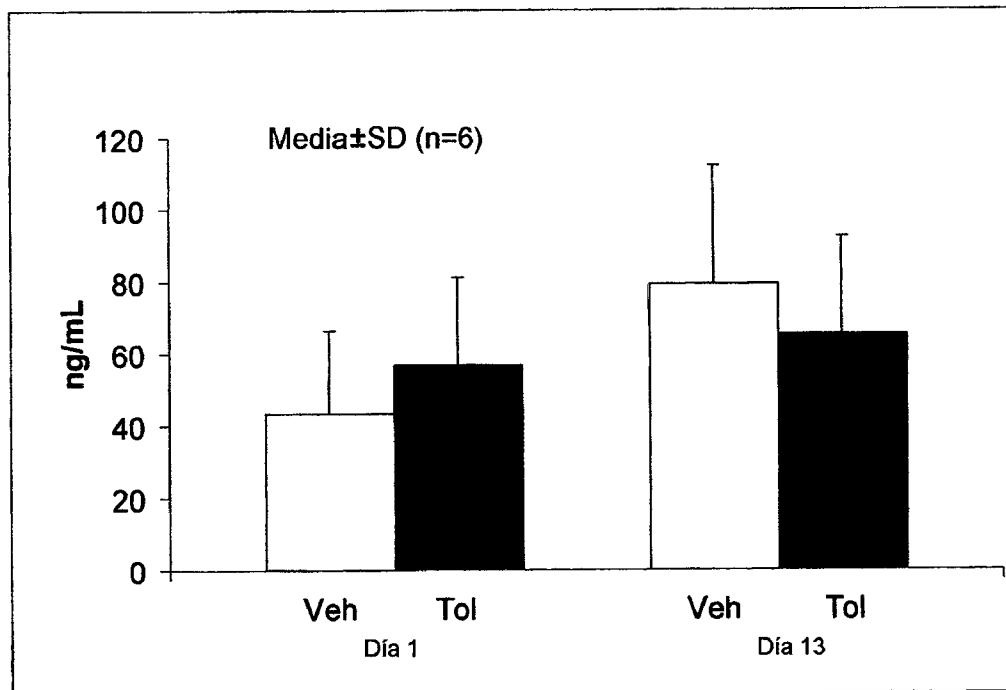
Dox: doxorubicina.

Figura 5



- Dox: Inyección intraperitoneal de doxorubicina 2.5 mg/kg 20 minutos antes de Veh o Tol
- Tol: tolvaptan 10 mg/mg. Veh: vehículo de hidroxipropilmetilcelulosa al 1%
- Muestras de sangre heparinizada extraída 20 minutos después de Tol o Veh en el día 1 o en el día 13

Figura 6



Veh: vehículo, Tol: tolaptan

Figura 7

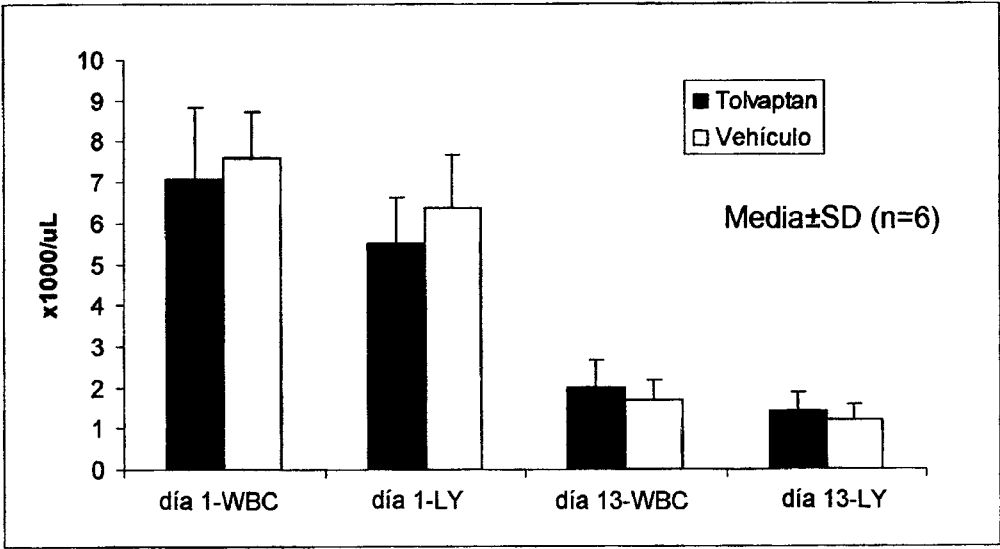
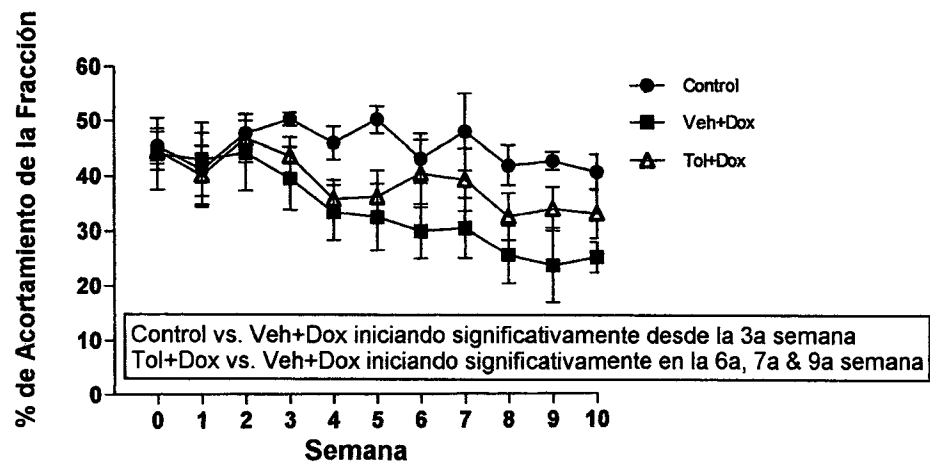
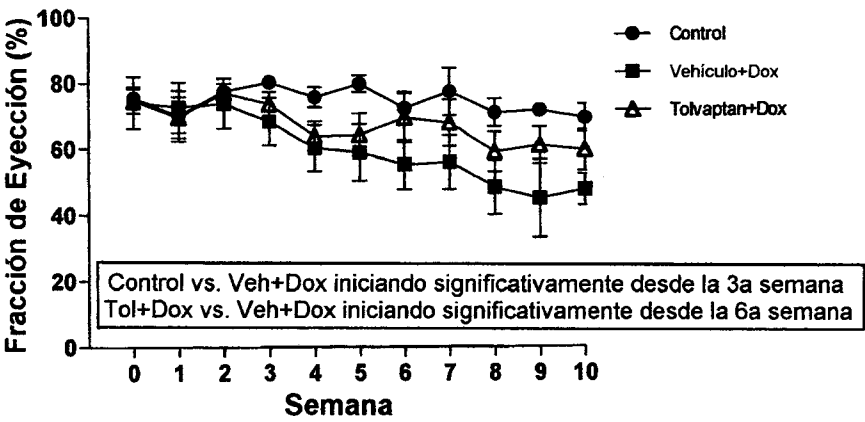


Figura 8



Tox: tolvaptan. Dox: doxorubicina. Veh: vehículo.

Figura 9



Dox: doxorubicina. Veh: vehículo.

Figura 10

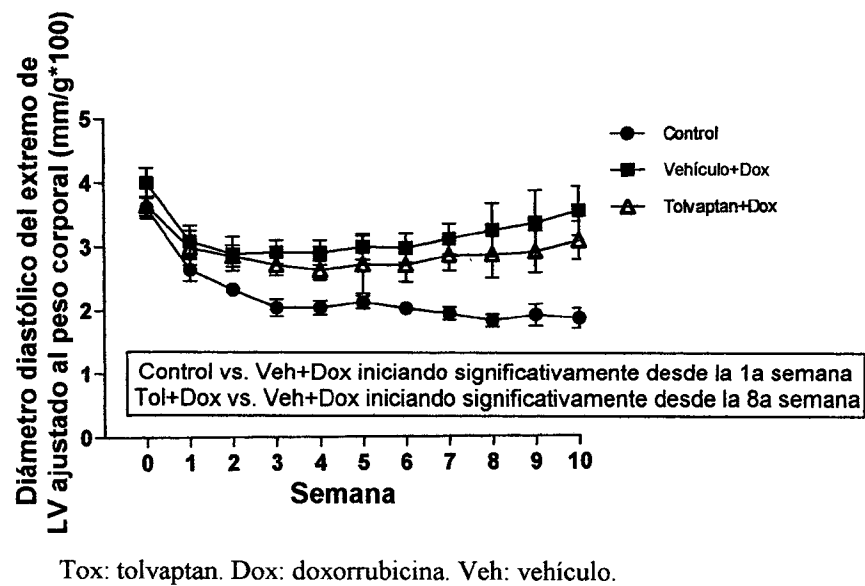
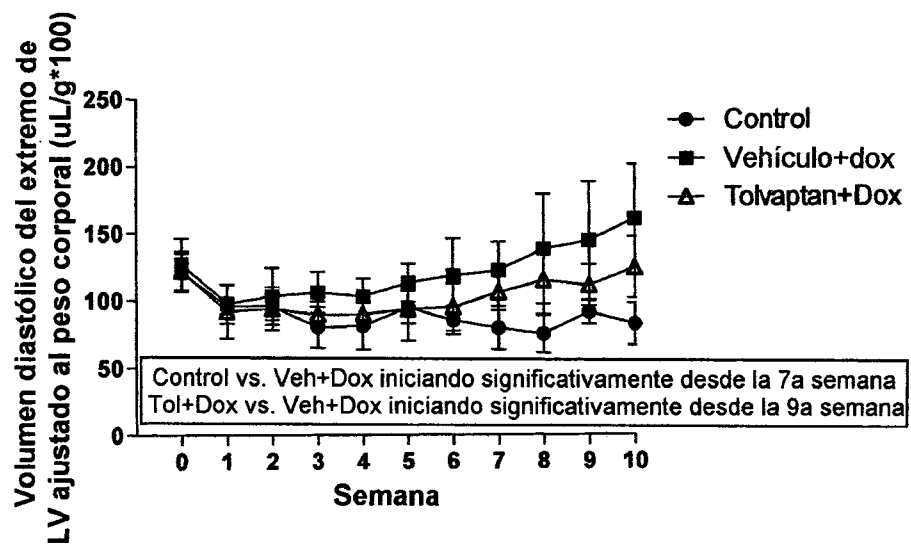
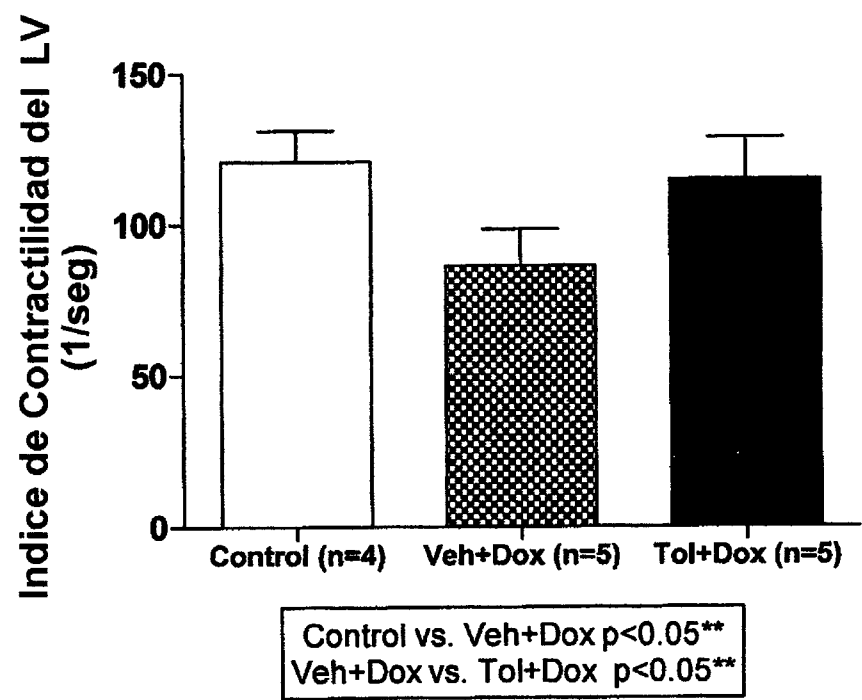


Figura 11



Tol: tolvaptan. Dox: doxorubicina. Veh: vehículo.

Figura 12



Tol: tolvaptan. Dox: doxorubicina. Veh: vehículo.

Figura 13

Protocolo

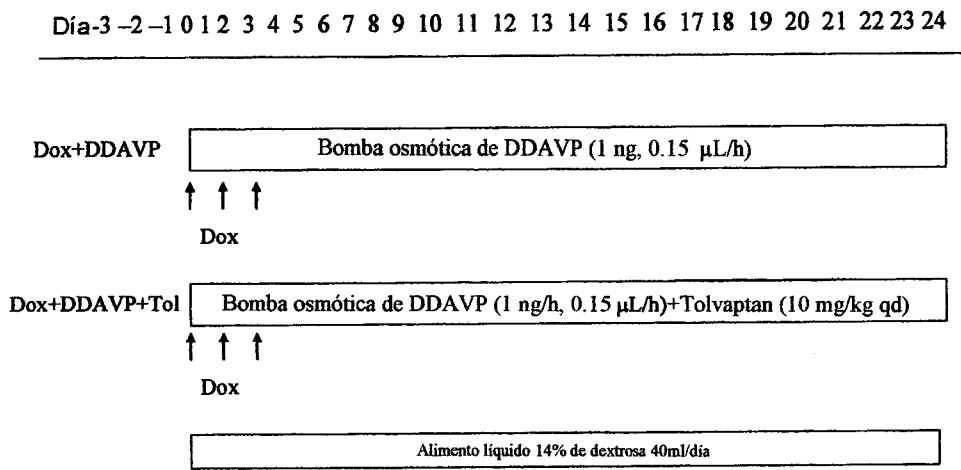
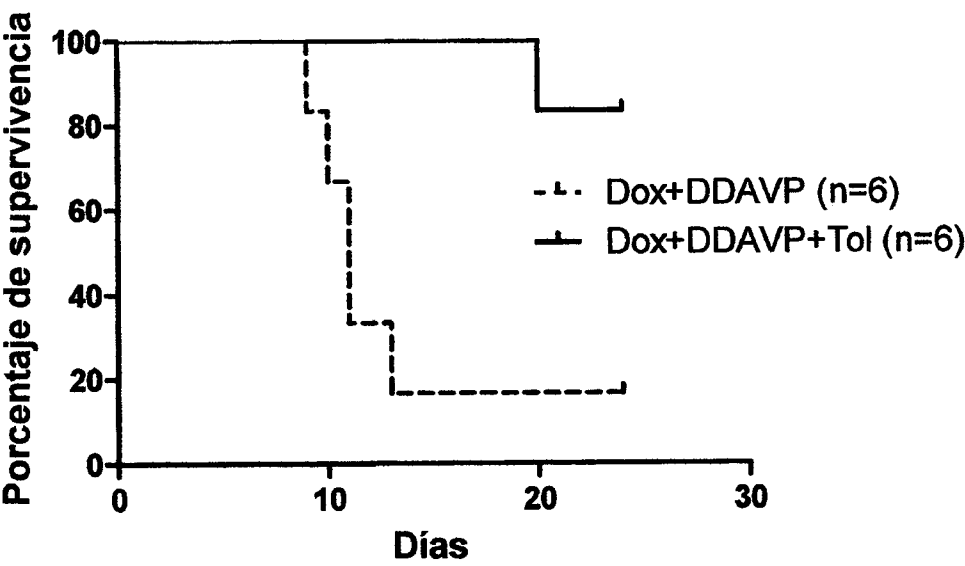
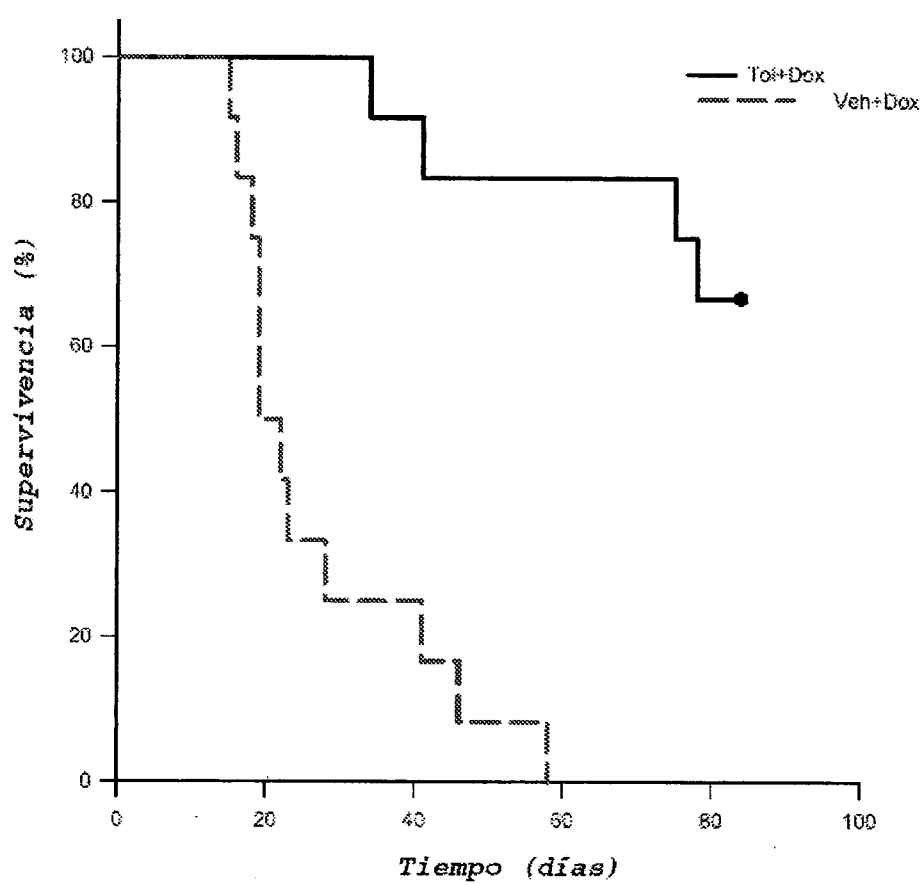
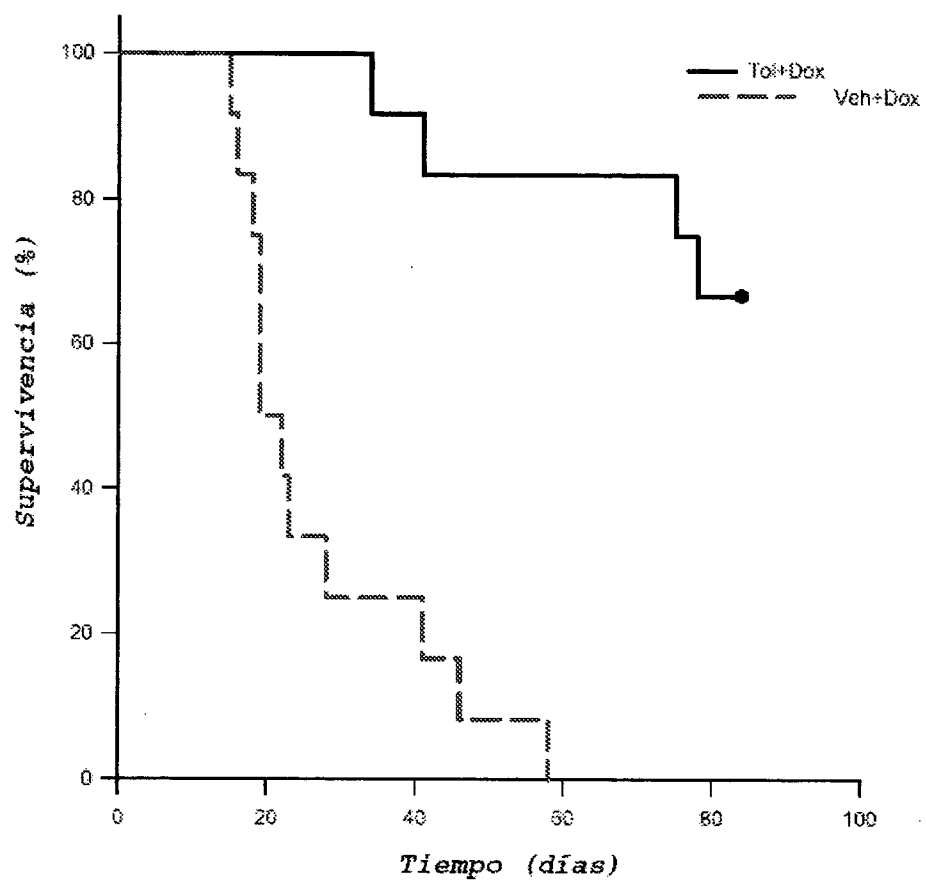


Figura 14



Tol: tolvaaptan. Dox: doxorubicina. $p<0.02$ cuando las tasas de supervivencia se compararon utilizando la prueba de Rango Logarítmico.





TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES
PCT

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(Artículo 18 y Reglas 43 y 44 del PCT)

Referencia al expediente del solicitante o del agente F227822	PARA ACCION ADICIONAL	véase Forma PCT/ISA/220 así como también, donde sea aplicable, el artículo 5 posterior.
No. de solicitud internacional PCT/US08/63374	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 12 de Mayo de 2008 (12.05.2008)	Fecha de prioridad (la más reciente) (día/mes/año) 15 de Mayo de 2007 (15.05.2007)
Solicitante OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 18. Una copia está siendo transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Búsqueda Internacional consiste de un total de 2 hojas.

☐ También está acompañado por una copia de cada documento de la técnica anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Con respecto al idioma, la búsqueda internacional se llevó a cabo en base a:

☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó

☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción proporcionada para los propósitos de búsqueda internacional (Regla 12.3(a) y 23.1(b))

b. ☐ Este reporte de búsqueda internacional se ha establecido tomando en cuenta la **rectificación de un error obvio** autorizada por o notificada a esta autoridad conforme a la Regla 91 (Regla 43bis(a)).

c. ☐ Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** dada a conocer en la solicitud internacional, véase Cuadro No. I.

2. ☐ Se encontró que ciertas reivindicaciones no son investigables (véase Cuadro No. II).

3. ☐ La unidad de la invención es deficiente (véase Cuadro No. III).

4. Con respecto al título,

☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante.

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto se lee como sigue:

5. Con respecto al resumen,

☒ el texto se aprueba como lo presentó el solicitante

☐ esta Autoridad ha establecido que el texto es, de acuerdo con la Regla 38.2(b), tal como aparece en el Cuadro No. IV. El solicitante puede, dentro de un mes a partir de la fecha de envío por correo de este reporte de búsqueda internacional, proporcionar comentarios a esta Autoridad.

6. Con respecto a los dibujos,

a. la figura de los dibujos que se va a publicar con el resumen es la Figura No. 1

☐ como lo sugirió el solicitante.

☒ como lo seleccionó esta Autoridad, porque al solicitante le faltó sugerir una figura.

☐ como lo seleccionó esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor la invención.

b. ☐ ninguna de las figuras debe publicarse con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

No. de solicitud internacional
PCT/US08/63374

A. CLASIFICACION DEL TEMA IPC(8) - A01N 43/00; A61K 31/553, 31/554 (04.2008) USPC - 514/211.09 De acuerdo a la Clasificación de Patentes Internacional (IPC) o a tanto la clasificación nacional como la IPC.		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por los símbolos de clasificación): USPC-514/211.09 Documentación buscada diferente a la documentación mínima, al grado que tales documentos están incluidos en los campos buscados: USPC-514/34, 215, 220 (véase los términos de búsqueda posteriores)		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, en donde sea práctico, términos de búsqueda utilizados): Google, WEST: términos-antagonista de vasopresina y CHF; CHF y antraciclina; vasopresina y antraciclina; cardiotoxicidad de antraciclina y tolvaptan; vasopresina; antagonista; moxavaptan; conivaptan; lixivaptan; satavaptan; tolvaptan e idarrubicina; tolvaptan y epirubicina; tolvaptan y doxorubicina; daunorubicina y tolvaptan		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS QUE SON RELEVANTES		
Categoría*	Cita del documento, con indicación, en donde sea apropiado, de los pasajes relevantes	Pertinente para la reivindicación No.
Y	US 5,744,455 A (SPEYER y colaboradores) 28 de Abril de 1998 (28.04.1998) columna 1, línea 60; columna 2, líneas 25-26; columna 3, líneas 31-32	1-17
Y	GHEORGHIADÉ y colaboradores, Vasopressin V2-Receptor Blockade with Tolvaptan in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation, 2003, Vol. 107, páginas 2690-2696, Resumen	1-17
☐ Los documentos adicionales se listan en la continuación del cuadro C. ☐ Los miembros de la familia de patentes se listan en el anexo		
*categorías especiales de los documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica, el cual no se considera que es de particular relevancia. "E" primer documento publicado en o después de la fecha de presentación internacional. "L" documento el cual puede arrojar dudas sobre la(s) reivindicación(es) de prioridad o el cual se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita u otra razón especial (como se especifica) "O" documento que se refiere a una descripción oral, uso, exhibición u otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de representación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada. "T" documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o la fecha de prioridad y no en conflicto con la solicitud, pero citado para entender el principio o teoría fundamental de la invención. "X" documento de relevancia particular; la invención reclamada no puede ser considerada nueva o no se puede considerar que involucra un paso inventivo cuando el documento se toma solo. "Y" documento de particular relevancia; no se puede considerar que la invención reclamada involucra un paso inventivo cuando el documento es combinado con uno o más de tales documentos, tal combinación que es obvia para una persona experimentada en la técnica. "&" documento miembro de la misma familia de patentes.		
Fecha de la terminación actual de la búsqueda internacional 11 de Agosto de 2008 (11.08.2008)		Fecha de envío del reporte de búsqueda internacional 15 de Agosto de 2008
Nombre y dirección de correo de la ISA/US Registro de Correos del PCT, Attn: ISA/US Comisionado de Patentes, Apartado de Correos 1450, Alejandría, Virginia 22313-1450 No. de Facsimil 571-273-3201		Funcionario autorizado Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference F227822	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 08/63374	International filing date (day/month/year) 12 May 2008 (12.05.2008)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 15 May 2007 (15.05.2007)
Applicant OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (see Box No. II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III).

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 1
☐ as suggested by the applicant.
☒ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 08/63374

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 43/00; A61K 31/553, 31/554 (2008.04)

USPC - 514/211.09

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC-514/211.09Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC-514/34, 215, 220 (see search terms below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Google, WEST: terms-vasopressin antagonist and CHF; CHF and anthracycline; vasopressin and anthracycline; anthracycline cardiotoxicity and tolvaptan; vasopressin; antagonist; moxavaptan; conivaptan; lixivaptan; salavaptan; tolvaptan and idarubicin; tolvaptan and epirubicin; tolvaptan and doxorubicin; daunorubicin and tolvaptan

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,744,455 A (SPEYER et al.) 28 April 1998 (28.04.1998) col 1, ln 60; col 2, ln 25-26; col 3, ln 31-32	1-17
Y	GHEORGHIADE et al. Vasopressin V2-Receptor Blockade With Tolvaptan in Patients With Chronic Heart Failure. Circulation, 2003, Vol 107, pp 2690-2696, Abstract	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 2008 (11.08.2008)

Date of mailing of the international search report

15 AUG 2008

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

**REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD

[]

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

☒

☒

[]

☒

COMPLETA

☒

INCOMPLETA

[]

DISEÑO INDUSTRIAL []

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

[]

[]

[]

COMPLETA

[]

INCOMPLETA

[]

ESQUEMA DE TRAZADO []

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

[]

[]

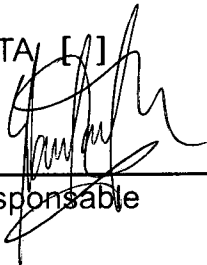
[]

COMPLETA

[]

INCOMPLETA

[]



Firma Responsable

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CUBILLOS MENDOZA GERMAN ALONSO

REFERENCIA	Radicación No.	9 125771
	Solicitud internacional	pct/us2008/063374
	Fecha inicio fase nacional	15/12/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	37"

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

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

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 125771

JESÚS FERNEL GARCÍA GARCÍA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 ENE. 2010
adpall