



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123058-00000-0000

Fecha: 2010-10-05 11:06:35

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

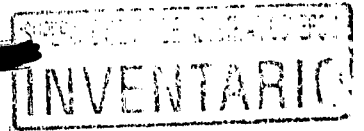
Act. 411 PRESENTACION

Folios: 95

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-123058

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO COMBINADO DE UN DERIVADO DEL COLESTANOL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD y NATIONAL UNIVERSITY
CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

DOMICILIO

TOKYO, JAPON y GUNMA, JAPON, Respectivamente

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,



PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123058- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 11:06:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL
CO., LTD y NATIONAL/
UNIVERSITY CORPORATION
GUNMA UNIVERSITY

Sociedades constituidas y existentes bajo
las leyes de Japón.

Dirección: 2-9 Kanda-Tsukasa-machi,
Chiyoda-ku,
Tokyo 101-8535,
Japón

y

4-2 Aramaki-machi,
Maebashi-shi,
Gunma 371-8510,
Japón

Respectivamente

Domicilio: Tokyo,
Japón

Gunma,
Japón

Respectivamente

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 35.456.344

T.P 23.555

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Shin YAZAWA
c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.,
1-7-1, Dosho-machi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

3. Takayuki ASAO
2-17-2-505, Shimokoide-machi,
Maebashi-shi,
Gunma 371-0031,
Japón

2. Toyo NISHIMURA
c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.,
1-7-1, Dosho-machi,
Chuo-ku, Osaka-shi,
Osaka 541-0045,
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2009/000985 Fecha: 04 de marzo de 2009

Publicación Internacional No. WO 2009/110235 A1 Fecha: 11 de septiembre de 2009

6

Título (54)

USO COMBINADO DE UN DERIVADO DEL COLESTANOL

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 031/704

8

Prioridad

SI☒ NO☐

(33) País de Origen

JP

(32) Fecha *

05 de marzo de 2008

(31) Número de Solicitud

2008-055284

9

Comprobante de pago No.: 10-75,742 Fecha: 13 de septiembre de 2010

10

Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 554.000.00.

☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.

☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒ Poderes de las sociedades **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD y NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY.**

☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐ Declaraciones.

☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

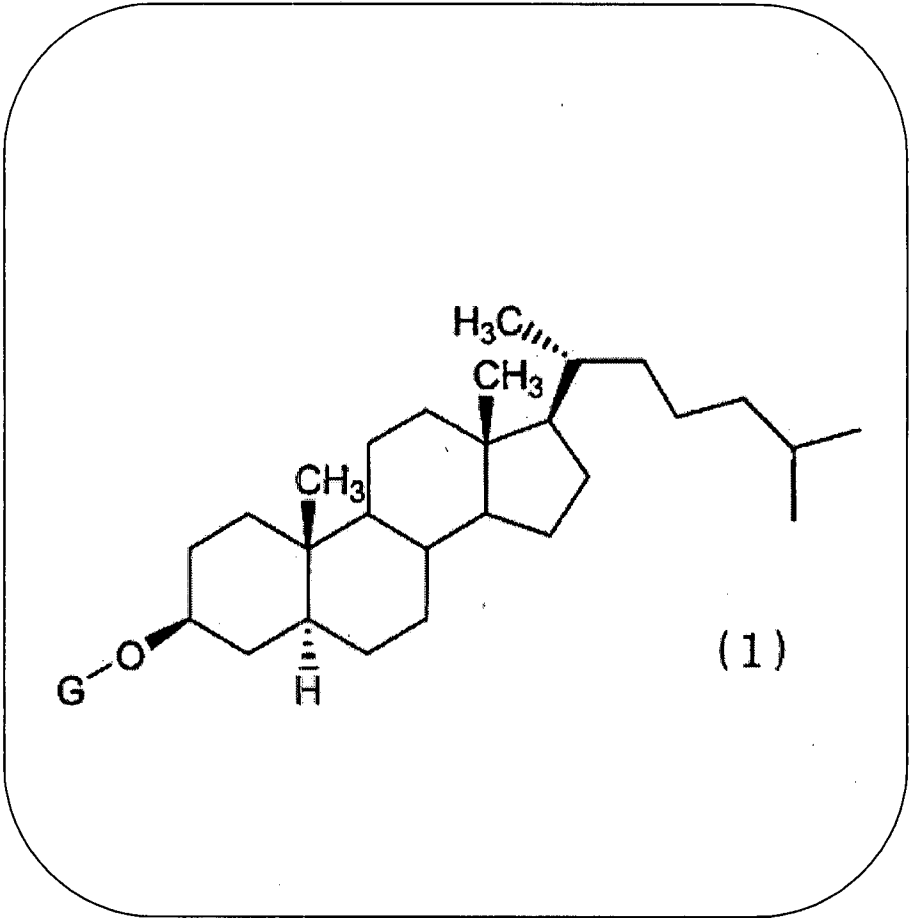
☒ Arte final 12x12

☐ 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.

☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2009/110235 A1

Descripción:

Páginas 23 en el idioma original

Páginas 22 en español

Reivindicaciones: Número (s) 10

Figuras: Número (s) 9

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

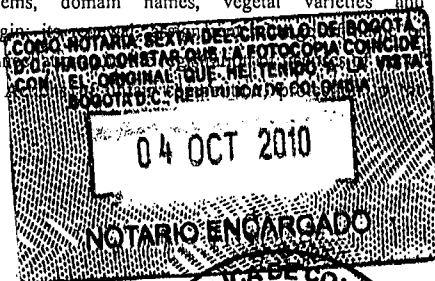
Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

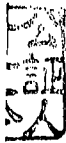
por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 y GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555, DANIEL PEÑA, tpa. 65620 and GERMAN MARIN, tpa. 64239, domiciled at Carrera 4ª N° 72_35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; b) ~~CONO ROTARIA SEXU DEL CIRCULO DE BOGOTA~~
~~DOMICILIO, VOLUNTARY CATERING AND PHOTOGRAPHY CONCIDE~~
~~CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A SU VISTA~~
the above rights; b) ~~CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A SU VISTA~~
~~CON EL ORIGINAL QUE ME TENGO A SU VISTA~~



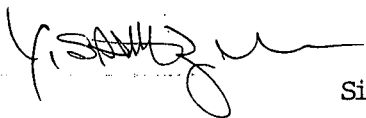


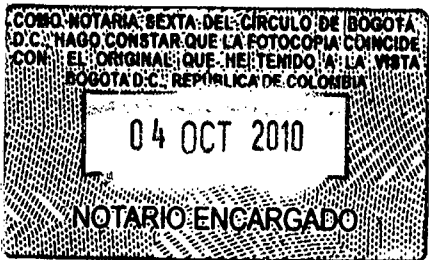
6

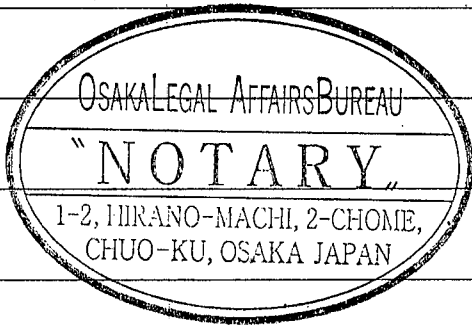
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 26th of June, 2009
en/in Japan
por/by Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department

Firma  Signature



登簿平成 21 年第 387 号	
当公証人は次の認証をする。	
大塚製薬株式会社	
知的財産部部長 鮫澤由夫	
上記の者は代理人 三枝英二により	
当公証人の面前でこの証書の署名を自認した。	
上記の会社は日本国東京都千代田区神田司町 2	
丁目 9 番地に所在し日本の法律に基づいて設立	
された会社であることを東京法務局発行の証明	
書によって相違ないことが認められるものであ	
る。	
平成 21 年 6 月 26 日当公証人役場において	
大阪市中央区平野町 2 丁目 1 番 2 号 (沢の鶴ビル内)	
大阪法務局所属	
公証人	三枝英二
	
	
	

大阪法務局所属 役場



Registration No. 387-2009

CERTIFICATE

I, the undersigned, hereby certify :

that Eiji SAEGUSA, a proxy for Yoshio SAMEZAWA, Director of Intellectual Property Department of OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., has stated in my presence that Eiji SAEGUSA has acknowledged as true the signature of Yoshio SAMEZAWA on the attached REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY.

that the abovementioned company is a corporation located at 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan; and was established under the laws of Japan ; as verified by the certificate issued by Tokyo District Legal Affairs Bureau.

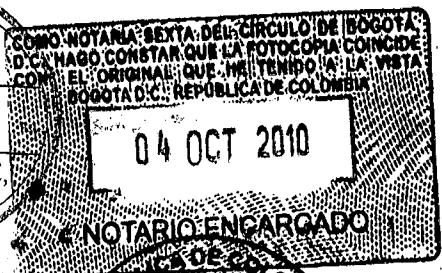
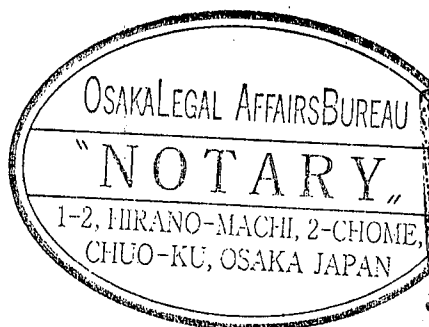
Dated on this 26th day of June, 2009

Miyotaro Tsujimoto

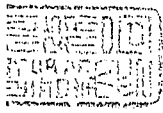
Miyotaro TSUJIMOTO

Notary

Osaka Legal Affairs Bureau



9



総 第 2833 号

証 明

大阪法務局所属公証人

辻本 三代太郎

平成 21 年 6 月 26 日付

平成 21 年 登簿 第 387 号

この認証の付与は、在職中の公証人が
その権限に基づいてしたものであり、
かつ、その押印は、真実のものであること
を証明する。

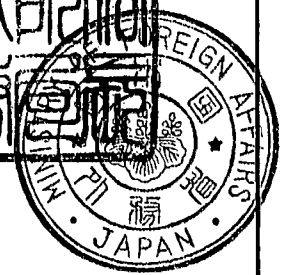
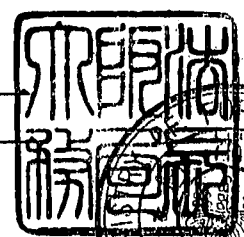
For legalization by the foreign consul in Japan,
this is to certify that the Seal affixed hereto
is genuine.

Osaka, JUN. 26 2009

平成 21 年 6 月 26 日
平成 年 月 日

Official
Ministry of Foreign Affairs
(Consular Service Division)

大阪法務局長 白石 研二

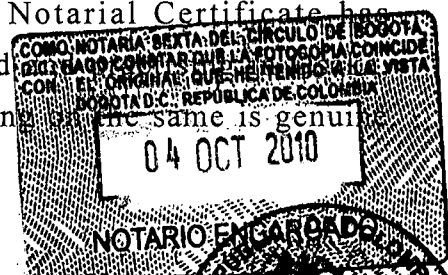


CERTIFICATE

This is to certify that the annexed Notarial Certificate has
been executed by Notary, duly authorized in
Japan, and that the Official Seal appearing on the same is genuine.

Date JUN, 26, 2009

Director of the Osaka Legal Affairs Bureau



NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

016576

2009 AGO -3 A 10:12

Jose Diaz
Cuya firma aparece en el
documento desempeña
las funciones indicadas

RELACIONES
EXTERIORES
BOGOTA D.C.

EMBAJADA DE COLOMBIA - SECCION CONSULAR

Tokio, Japón, JUNIO 30, 2009

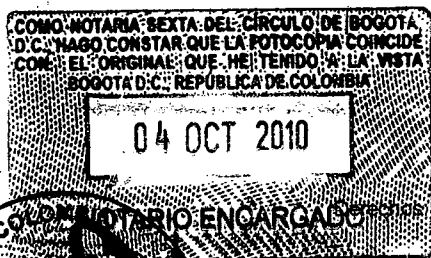
No. 173

El encargado de las funciones consulares de Colombia

CERTIFICA:

Que el (la) Señor(a) NORIKO KAWAHITO, quien autoriza el presente documento, es la persona legalmente facultada para representar en la fecha señalada al (a la) MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, JAPON y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son las que usa y acostumbra para sus actos oficiales.

El Encargado de Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.



Firma del Encargado de Funciones Consulares

JOSE FRANCISCO DIAZ GILDA

Segundo Secretario

Encargado de Funciones Consulares

US\$30.00

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 08.04/09b realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia, registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.**, domiciliada en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio 1018535, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, 23555; Daniel Peña, tpa. 65620 y Germán Marín, tpa. 64239, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el 26 de junio de 2009 en Japón por Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual.

Firma Firma Ilegible

Registro No. 387 - 2009

CERTIFICADO

Yo, el suscrito, por el presente certifico:
que el señor Eiji SAEGUSA, apoderado de Yoshio SAMEZAWA, Director del Departamento de Propiedad Intelectual de OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., ha declarado que Eiji SEAGUSA ha reconocido como verdadera la firma de Yoshio SAMEWAZA en el adjunto documento de Representación y Poder que la anterior compañía es una sociedad con domicilio en 9, Kanda-Tsukasamachi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokio y que fue constituida de conformidad con las leyes de Japón como lo constata el certificado expedido por la Oficina de Asuntos Legales de Tokio.



Fechado hoy 26 de junio de 2009

Diego F. Vargas
TRADUCTOR EN LENGUAJE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Firma ilegible

Miyotaro TSUJIMOTO

Notario

Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Sello: Oficina de Asuntos Legales de Osaka

NOTARIO

1-2 HIRANO-MACHI, 2-CHOME,
CHUO-KU, OSAKA, JAPÓN

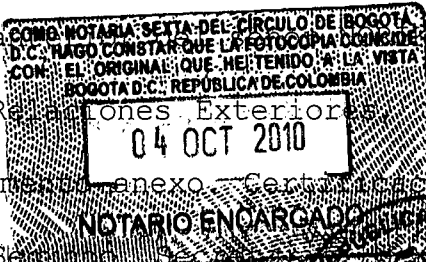
TEXTO EN JAPONÉS

CERTIFICADO

El presente es para certificar que el Certificado Notarial anexo fue suscrito por un Notario debidamente autorizado y en ejercicio en Osaka, Japón y que el sello oficial que aparece en el mismo es auténtico.

Fecha JUN.-26.2009

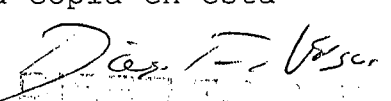
Director de la Oficina de Asuntos Legales de Osaka

Se anexa certificación No.173 expedida por la Sección Consular de la Embajada de Colombia en Tokio, Japón con fecha del 30 de junio de 2009 en donde se certifica la firma a  O KAWAHITO como funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores Japón, así como el sello que aparece en el documento anexo. Certificación firmada por José Francisco Díaz Ulloa,  Funciones Consulares. Pagados los Derechos Consulares.

Legalización de la firma anterior por parte  Jefe de Legalizaciones en Bogotá D.C. del Ministerio de Relaciones Exteriores con número **016576** con fecha del 3 de agosto de 2004.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-155360\WPCL002H\COLO 14055-841-003-5


ESPAÑA
RED. OCU DE INERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, nombres de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

Domiciliado en/of 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi

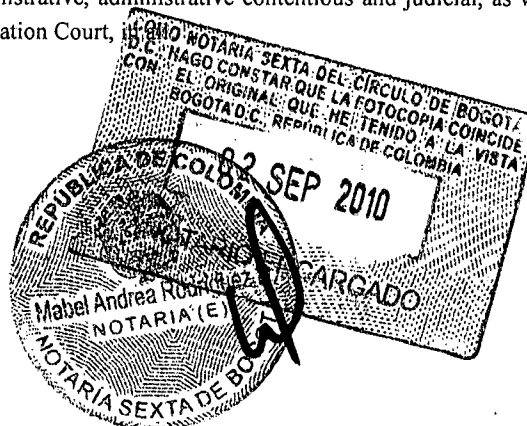
Gunma 371-8510 Japan

por el presente nombramos a Luz Clemencia de PAEZ tpa. 23.555, Nidia OSORIO LOPEZ tpa. 73.366, Oscar CORREA BARBOSA tpa. 71.027, Edna SARMIENTO CHARRY tpa. 65.794 y Jorge CHAVARRO tpa. 40.119 domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint Luz Clemencia de PAEZ tpa. 23.555, Nidia OSORIO LOPEZ tpa. 73.366, Oscar CORREA BARBOSA tpa. 71.027, Edna SARMIENTO CHARRY tpa. 65.794 and Jorge CHAVARRO tpa. 40.119 domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court,



todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseññas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

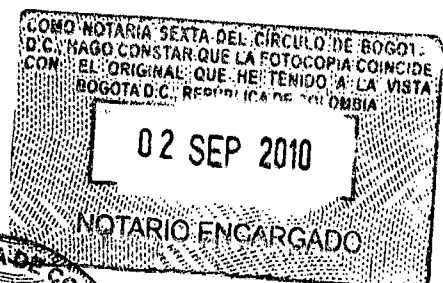
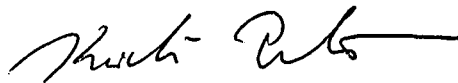
17604/20
matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this 19th day of August, 2010

en/in Gunma, Japan

por/by Kuniaki TAKATA, President

Firma/Signature



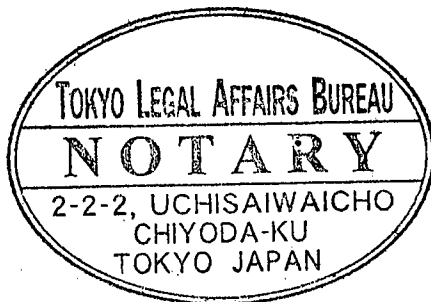
14

Registration No. 1486, 2010

NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Daisuke ANDO, an agent of Kuniaki TAKATA, President of NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY who has been authorized to sign the attached document, has stated in my very presence that said Kuniaki TAKATA acknowledged himself to have signed the attached document, and that his signature is true and genuine.

AUG 24 2010



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



囑託人国立大学法人群馬大学学長高田邦明の代理人安藤大輔は、本公証人に対し、囑託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成22年 8 月 24 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目2番2号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

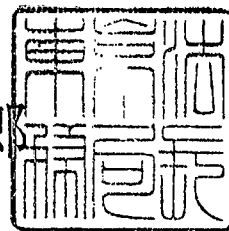
証 明

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22年 8 月 24 日

東京法務局長

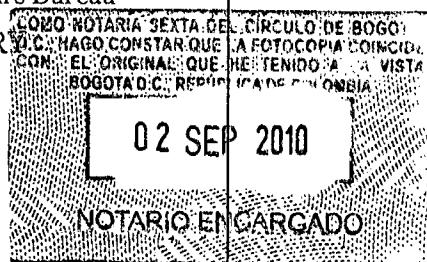
山鋪 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. AUG 24 2010
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 10-Nº 000468
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyama

Kazutoyo OYAMA

For the Minister for Foreign Affairs



16

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.01/10 realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento mediante el cual **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY**, domiciliada 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-8510, Japón, otorga derechos de representación y poder a los Doctores Luz Clemencia de Páez, tpa. 23.555, Nidia Osorio, tpa. 73.366 y Oscar Correa Barbosa, tpa. 71.027 y Jorge Chávarro, tpa. 40.119, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia.

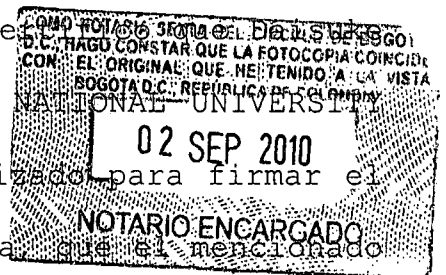
Dado y firmado el 19 de agosto de 2010 en Gunma, Japón por Kuniaki TAKATA, Presidente.

Firma Ilegible

Registro No. 1486- 2010

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que el Sr. Kuniaki TAKATA, agente de Kuniaki TAKATA, Presidente de **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY**, quien está autorizado para firmar el adjunto documento, ha declarado en presencia mía que el mencionado Kuniaki TAKATA reconoció haber firmado el mismo documento adjunto y que su firma es auténtica y verdadera.



AGO 24 2010

Firma ilegible
MAKAZU IKEDA
Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO

RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

17

Documento anterior en idioma japonés

APOSTILLA

1. País: **JAPÓN**

2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA

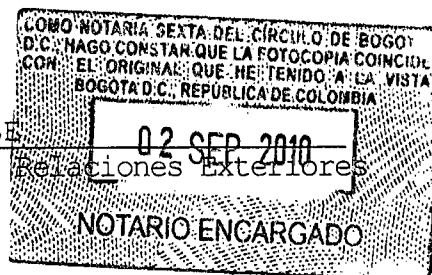
4. lleva el sello/estampilla de MAKAZU IKEDA, NOTARIO

5. en Tokio 6. AGO.24.2010

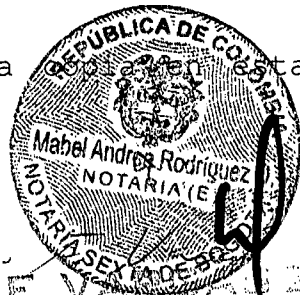
8. **10-No.000468**

9. Sello/estampilla 10. Firma:

Kazutoyo OYABE 02 SEP 2010
Por el Ministro de Relaciones Exteriores



DVZ\DVZ\ID-177459\WPCL002H\COLO 17862-841-001-5
CP:316 TMIN: 45



DIEGO F. VILLALBA
 TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
 ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
 RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
 MINISTERIO DE JUSTICIA

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

1.

2.

3.

4.

5.

6.

domiciliado(s) en

1.

2.

3.

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:declaro(amos) así mismo que cedo(emos) y transfiero(erimos), sin
reservación, a favor de la sociedad

constituida y existente de conformidad con las leyes de

domiciliada en

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada Compañía
queda facultada para solicitar en su nombre la patente de invención
correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

1. Shin YAZAWA

2. Toyo NISHIMURA

3. Takayuki ASAO

4.

5.

6.

of

1. c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1, Dosho-machi,

Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

2. c/o Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd., 1-7-1, Dosho-machi,

Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

3. 2-17-2-505, Shimokoide-machi, Maebashi-shi, Gunma

371-0031 Japan

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:

COMBINED USE OF CHOLESTANOL DERIVATIVE

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of

(1) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(2) NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA

UNIVERSITY

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Japan

domiciled in (1) 2-9 Kanda-Tsukasa-machi, Chiyoda-ku,

Tokyo 101-8535 Japan

(2) 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma

371-8510 Japan

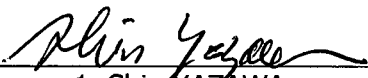
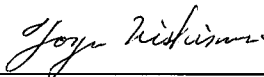
all rights inherent to said invention and that the above mentioned company
hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent
invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this

19th day of August, 2010

en/in Japan

Firma/Signature


1. Shin YAZAWA
3. Takayuki ASAO

2. Toyo NISHIMURA



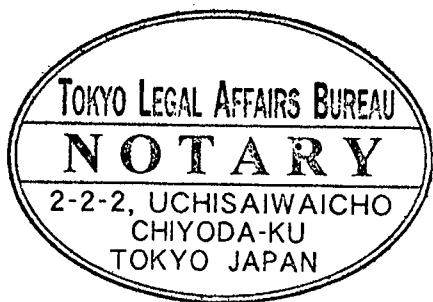
19

Registration No. 1487, 2010.

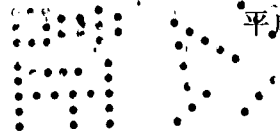
NOTARIAL CERTIFICATE

I, the undersigned Notary, do hereby certify that Daisuke ANDO, an agent of Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA and Takayuki ASAO who have been authorized to sign the attached document has stated in my presence that Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA and Takayuki ASAO acknowledged themselves to have signed the attached document, and that their signatures are true and genuine.

Dated: on this 24th day of August, 2010



Makazu Ikeda
MAKAZU IKEDA
NOTARY



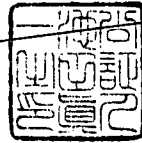
平成 22 年 登 簿 第
認



1487 号
証

20

嘱託人矢澤伸、西村東洋及び浅尾高行の代理人安藤大輔は、本公証人に対し、各嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成 22 年 8 月 24 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町 2 丁目 2 番 2 号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

池田真一



MAKAZU IKEDA

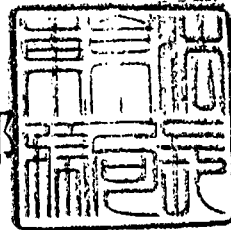
証 明

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 22 年 8 月 24 日

東京法務局長

山舗 弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by MAKAZU IKEDA
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of MAKAZU IKEDA, NOTARY
Certified
5. at Tokyo
6. AUG 24 2010
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 10- NO 000469
9. Seal/stamp:
10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

21

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 09.02/10e realizada por Diego Vargas, Traductor Oficial, Resolución No. 0001 de 1999 del Ministerio de Justicia y registrado ante el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.

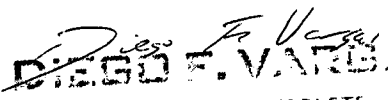
A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento de Cesión mediante el cual 1. Shin YAZAWA; 2. Toyo NISHIMURA; 3. Takayuki ASAO, domiciliados en 1. c/o Otsuka Phamarceutical Co., Ltd., 1-7-1, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón; 2. c/o Otsuka Phamarceutical Co., Ltd., 1-7-1, Dosho-machi, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japón; 3. 2-17-505, Shimokoide-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-0031, Japón, declaran bajo juramento ser únicos y verdaderos inventores de: USO COMBINADO DE DERIVADO DE COLESTANOL y declaran así mismo que ceden y transfieren sin reserva ni limitación a favor de (1) **OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.** y (2) **NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY**, sociedades constituidas y existentes de conformidad con las leyes de Japón, domiciliadas en (1) 2-9, Kanda-Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokio 101-8535, Japón y (2) 4-2 Aramaki-machi, Maebashi-shi, Gunma 371-8510, Japón, todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente correspondiente en Colombia.

Dado y firmado el 19 de agosto de 2010 en Japón.

Firmas ilegibles
1. Shin YAZAWA

Firma Ilegible
2. Toyo NISHIMURA

Firmas ilegibles
3. Takayuki ASAO


DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - AÑO
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

22

CERTIFICADO NOTARIAL

Yo, el suscrito Notario, por el presente certifico que Daisuke ANDO, agente de Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA y Takayuki ASAO, quienes están autorizados para firmar el adjunto documento, ha declarado en presencia mía que los mencionados Shin YAZAWA, Toyo NISHIMURA y Takayuki ASAO reconocieron haber firmado ellos mismos el documento adjunto y que sus firmas son auténticas y verdaderas.

Fechado: hoy 24 de agosto de 2010

Firma ilegible
MAKAZU IKEDA
Oficina de Asuntos Legales de Tokio
NOTARIO
2-2-2 UCHISAIWAICHO
CHIYODA-KU
TOKIO, JAPÓN

Sellos rojos al lado de la firma y parcial en la parte superior del documento.

Documento anterior en idioma japonés

Texto en Japonés

APOSTILLA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- 1. País: **JAPÓN**
Este documento público
- 2. ha sido firmado por MAKAZU IKEDA
- 3. actuando en calidad de Notario Público de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio
- 4. lleva el sello/estampilla de MAKAZU IKEDA, NOTARIO

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTERPRETE A.
ESPAÑOL - INGLES - INGLES - ESPAÑOL
RES. 0001 DE ENERO 4 DE 1999
MINISTERIO DE JUSTICIA

23

Certificado

- 5. en Tokio
- 6. AGO.24.2010
- 7. por el Ministerio de Relaciones Exteriores
- 8. 10-No.000469
- 9. Sello/estampilla
- 10. Firma:



Firma Ilegible

Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

DVZ\DVZ\ID-177494\WPCL002H\COLO 17862-841-001-5
CP:418 TMIN: 60

Diego F. Vargas
DIEGO F. VARGAS Z.
TRADUCTOR E INTÉRPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS - INGLÉS - ESPAÑOL
RES. 0001 DE E.O. 4 DE 1997
MINISTERIO DE JUSTICIA

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(10) 国際公開番号

WO 2009/110235 A1

(43) 国際公開日

2009 年 9 月 11 日(11.09.2009)

PCT

(51) 国際特許分類:

A61K 31/704 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01) C07J 9/00 (2006.01)
A61K 33/24 (2006.01)

馬県前橋市下小出町 2 - 1 7 - 2 - 5 0 5
Gunma (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE
PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT
OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町
1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2009/000985

(22) 国際出願日:

2009 年 3 月 4 日(04.03.2009)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2008-055284 2008 年 3 月 5 日(05.03.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大
塚製薬株式会社 (OTSUKA PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神
田司町 2 - 9 Tokyo (JP). 国立大学法人群馬大
学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
GUNMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒3718510 群馬県
前橋市荒牧町 4 - 2 Gunma (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN,
ZA, ZM, ZW.

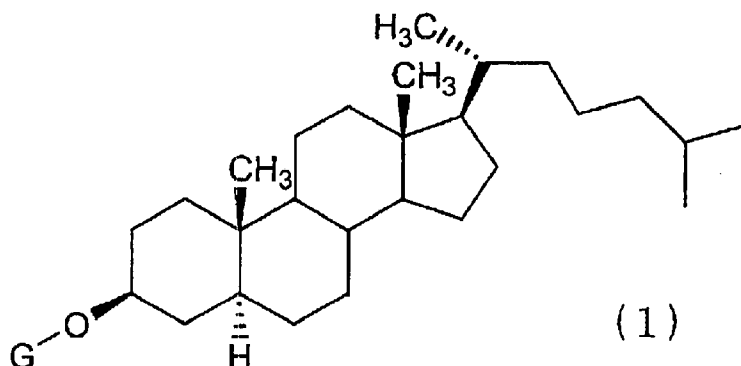
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: COMBINED USE OF CHOLESTANOL DERIVATIVE

(54) 発明の名称: コレスタノール誘導体の併用用途



(57) Abstract: Disclosed is a cancer chemotherapeutic agent having reduced side effects and excellent effectiveness. Specifically disclosed is a cancer chemotherapeutic agent which is obtained by combining a cholesterol derivative represented by general formula (1) or a cyclodextrin clathrate thereof with an antitumor agent. [In the formula, G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal- or GlcNAc-.]

(57) 要約: 副作用が軽減され且つ優れた有効性を発揮する癌化学療法剤の提供。 下記一般式 (1) [式中、Gは、GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-又はGlcNAc-を示す。] で表されるコレスタノール誘導体又はそのシクロデキストリン包接体と抗癌剤とを組み合わせる癌化学療法剤。

25

Description

Combined Use of Cholestanol Derivative

Field of the Invention

[0001]

The present invention relates to a chemotherapeutic agent for cancer (hereinafter referred to as a "cancer chemotherapeutic agent") and, more particularly, to a cancer chemotherapeutic agent employing a cholestanol derivative and an anti-cancer agent in combination.

Background Art

[0002]

A variety of anti-cancer agents used in chemotherapy for cancer, which is one mode of cancer therapy, have hitherto been developed and classified based on structure, action mechanism, etc. However, the efficacy of such an anti-cancer agent employed as a single agent is unsatisfactory. Instead, multi-drug therapy employing a plurality of anti-cancer agents has been predominantly carried out in recent years from the viewpoint of suppressing adverse side effects, and the efficacy of multi-drug therapy has been recognized.

Under such circumstances, both of the development of new anti-cancer combination chemotherapy, which has fewer adverse side effect and higher efficacy than conventional

chemotherapies, and the development of new chemotherapeutic agents for use in the chemotherapy are desired.

[0003]

Meanwhile, a cholestanol derivative, in which a sugar chain such as GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc- is bonding to cholestanol (the compound that the double bond in the B ring of the cholesterol is saturated), were previously found to have excellent anti-tumor activity (Patent Documents 1 to 4).

However, no cases have been reported in which the aforementioned cholestanol derivatives and another anti-cancer agent are employed in combination.

[Patent Document 1] JP-A-2000-191685

[Patent Document 2] JP-A-1999-60592

[Patent Document 3] WO 2005/007172 (pamphlet)

[Patent Document 4] WO 2007/026869 (pamphlet)

Disclosure of the Invention

Problems to be Solved by the Invention

[0004]

Thus, the present invention is directed to provision of a cancer chemotherapeutic agent which has fewer side effects and excellent efficacy.

Means for Solving the Problems

[0005]

In view of the foregoing, the present inventors have

27

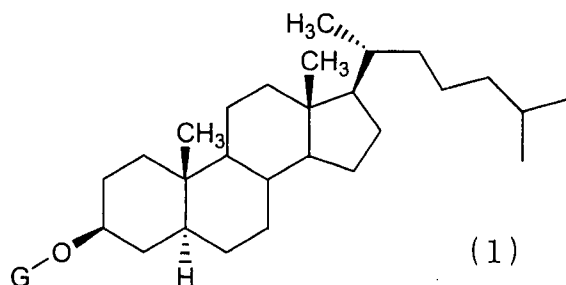
carried out extensive studies, and have found that a remarkably potentiated anti-cancer effect can be attained through employment, in combination, of a cholestanol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and a known chemotherapeutic agent (anti-cancer agent), and thus the combined use of these pharmaceutical agents in cancer chemotherapy is very useful.

[0006]

Accordingly, the present invention is directed to the following (1) to (10).

(1) A cancer chemotherapeutic agent comprising, in combination, a cholestanol derivative represented by formula (1):

[0007]



[0008]

(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and an anti-cancer agent.

(2) A cancer chemotherapeutic agent according to (1) above, wherein, in formula (1), G is GlcNAc-Gal- or GlcNAc-.

(3) A cancer chemotherapeutic agent according to (1) or (2)

above, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of a taxane anti-cancer agent, a platinum complex anti-cancer agent, a pemetrexed compound, and fluorouracil.

(4) A cancer chemotherapeutic agent according to (3) above, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatin, and Oxaliplatin.

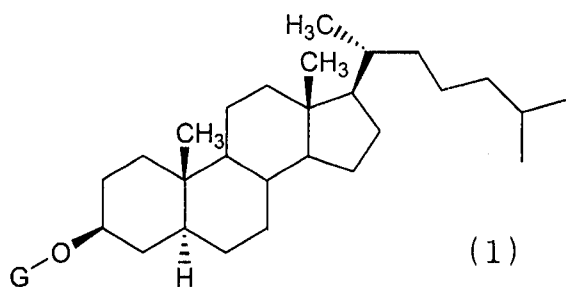
(5) A cancer chemotherapeutic agent according to any of (1) to (4) above, which is a compounding agent.

(6) A cancer chemotherapeutic agent according to any of (1) to (4) above, which is in the form of a kit including a drug containing a cholestanol derivative and a drug containing an anti-cancer agent.

(7) A cancer chemotherapeutic agent according to (6) above, wherein the drug containing a cholestanol derivative is a liposomal formulation.

(8) Use, in combination, of a cholestanol derivative represented by formula (1):

[0009]

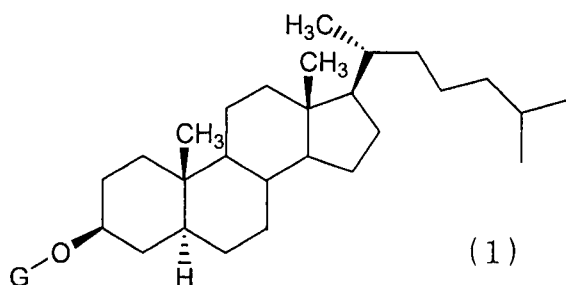


[0010]

(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, for producing a cancer chemotherapeutic agent.

(9) A cancer chemotherapy, characterized by comprising administering, in combination, a cholestanol derivative represented by formula (1):

[0011]



[0012]

(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, to a patient in need thereof.

(10) A cancer chemotherapy according to (9) above, wherein the cholestanol derivative or a cyclodextrin inclusion compound thereof and the anti-cancer agent are administered to a patient in need thereof simultaneously, or separately at intervals.

Effects of the Invention

[0013]

Through employment of the cancer chemotherapeutic agent and the cancer chemotherapy according to the present invention, prevention and treatment of cancer can be realized with safety and higher efficacy.

Brief Description of the Drawings

[0014]

Fig. 1 is a graph showing the cell proliferation inhibitory effects of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD on colon 26 cells;

Fig. 2 is a graph showing the cell proliferation inhibitory effects of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD on MKN45 cells, NCIH226 cells, or colo201 cells;

Fig. 3 is a graph showing the cell proliferation inhibitory effects of CDDP, GGC-CD, and CDDP + GGC-CD on colon26 cells, MKN45 cells, NCIH226 cells, or colo201 cells;

Fig. 4 is a graph showing the anti-tumor effect of single administration of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD against peritoneal dissemination caused by colon26 cells intraperitoneally inoculated in mice;

Fig. 5 is a graph showing the anti-tumor effect of multiple administration of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD against peritoneal dissemination caused by colon26 cells intraperitoneally inoculated in mice;

Fig. 6 is a graph showing the anti-tumor effect of single, delayed administration of CDDP, GC-CD, and CDDP + GC-CD against peritoneal dissemination caused by colon26 cells

intraperitoneally inoculated in mice, after confirmation of peritoneal dissemination on the mesothelium of mice;

Fig. 7 is a graph showing the survival rate of mice to which colon26 cells were intraperitoneally inoculated, upon single administration of CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (single administration of CDDP and double administration of GC-CD, respectively);

Fig. 8 is a graph showing the effect of suppressing or reducing the tumor growth to which colon26 cells were subcutaneously inoculated in mice, upon single administration of CDDP, GGC-CD, or CDDP + GGC-CD ; and

Fig. 9 is a graph showing the effect of inhibiting metastasis of colon26 cells to the lung, upon single administration of CDDP, GC-CD, GGC-CD, CDDP + GC-CD, and CDDP + GGC-CD.

Detailed Description of Preferred Embodiments .

[0015]

The specific cholestanol derivatives represented by formula (1) and employed in the present invention are all known compounds.

Among the cholestanol derivatives which are represented by formula (1) and in which G is GlcNAc-Gal-, G is preferably GlcNAc β 1,3-Gal β - or GlcNAc β 1,4-Gal β -. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is GlcNAc-Gal-Glc-, G is preferably GlcNAc β 1,3-Gal β 1,4-Glc-. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is Fuc-Gal-, G is preferably

Fuc α 1,3Gal-. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is Gal-Glc-, G is preferably Gal β 1,4Glc β -. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is Gal-, G is preferably Gal β -. Among the cholestanol derivatives (1) in which G is GlcNAc-, G is preferably GlcNAc β -.

Of these, species in which G is GlcNAc-Gal- and GlcNAc- are more preferred, with those in which G is GlcNAc β 1,4-Gal β - and GlcNAc β - being still more preferred.

The aforementioned cholestanol derivatives may be produced through a method, for example, disclosed in the aforementioned Patent Documents 1 to 4 or a similar method.

[0016]

The cholestanol derivative represented by (1) readily forms an inclusion complex with a cyclodextrin or a derivative thereof. Thus, the cholestanol derivative employed in the present invention may be a cyclodextrin inclusion compound thereof. In formation of such inclusion compounds, the size of the guest molecule to be included, Van der Waals interaction between the guest molecule and cyclodextrin, and hydrogen bond between the hydroxyl groups of cyclodextrin and the guest molecule must be taken into consideration. Therefore, insoluble guest compounds do not always form the corresponding inclusion compounds. However, the cholestanol derivative of the present invention can form good inclusion complexes with cyclodextrin.

[0017]

Examples of the cyclodextrin forming the cyclodextrin

inclusion compound of the present invention include cyclodextrins such as α -cyclodextrin, β -cyclodextrin, and γ -cyclodextrin; and cyclodextrin derivatives such as methyl- β -cyclodextrin, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin, monoacetyl- β -cyclodextrin, and 2-hydroxypropyl- γ -cyclodextrin. Of these, 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrin is preferred for obtaining improved solubility.

[0018]

The cyclodextrin inclusion compound may be prepared through, for example, the following procedure: an aqueous solution of a cyclodextrin or a derivative thereof having an appropriate concentration (e.g., 20 to 40%) is prepared, and the cholestanol derivative of the present invention is added to the aqueous solution, followed by stirring of the resultant mixture.

[0019]

No particular limitation is imposed on the concentration of the solution of the cholestanol derivative (1), so long as the cholestanol derivative can form an inclusion compound with cyclodextrin. Generally, the concentration is about 1 to about 50 mass%, preferably about 10 to about 30 mass%.

[0020]

The thus-produced cyclodextrin inclusion compound is highly water-soluble and, therefore, effectively exhibits the effect of the guest in vivo. Another advantage of the cyclodextrin inclusion compound is to ensure consistent in

vitro test results.

[0021]

Alternatively, the cholestanol derivative (1) may be prepared into a liposomal formulation, whereby the cholestanol derivative can be more effectively delivered to the action expression site. Another advantage of the cyclodextrin inclusion compound is to ensure consistent in vitro test results.

Preferably, the liposomal formulation includes the cholestanol derivative of the present invention, a membrane component, and an aliphatic or aromatic amine.

The cholestanol derivative content in the liposomal formulation is preferably 0.3 to 2.0 mol, more preferably 0.8 to 1.5 mol, with respect to 1 mol of the membrane component.

[0022]

The membrane component may be a phospholipid. Specific examples of preferably employed phospholipids include natural and synthetic phospholipids such as phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, and phosphatidic acid; mixtures thereof; and modified natural phospholipids such as aqueous lecithin. Examples of more preferred species include phosphatidylcholine (1 α -dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC)).

[0023]

The aliphatic or aromatic amine is employed mainly for positively charging the surface of lipid membrane. Examples

of such amines include aliphatic amines such as stearylamine and oleylamine; and aromatic amines such as fluorenethylamine. Among them, stearylamine is particularly preferably employed.

Preferably, the amine is contained in an amount of 0.04 to 0.15 mol, more preferably 0.1 to 0.15 mol, with respect to 1 mol of membrane component (phospholipid).

[0024]

In addition to the aforementioned components, if required, the liposome may further contain a membrane structure stabilizer such as cholesterol, fatty acid, diacetyl phosphate, etc.

[0025]

The aqueous solution employing for dispersing the membrane component is preferably water, physiological saline, buffer, aqueous sugar solution, or a mixture thereof. Either an organic or an inorganic buffer may be used, so long as the buffer has a buffering action in the vicinity of the hydrogen ion concentration of body fluid. Examples of such buffers include a phosphate buffer.

[0026]

No particular limitation is imposed on the method of preparing the liposomal formulation, and generally employed methods may be selected. Examples of the employable method include methods disclosed in JP-A-1982-82310, JP-A-1985-12127, JP-A-1985-58915, JP-A-1989-117824, JP-A-1989-167218, JP-A-1992-29925, and JP-A-1997-87168; a method disclosed in Methods of Biochemical Analysis (1988) 33, p.337; or a method

disclosed in "Liposome" (published by Nankodo).

[0027]

No particular limitation is imposed on the anti-cancer agent which is used in combination with the cholesterol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and known cancer chemotherapeutic agents may be used. Standard therapeutic agents which have been established with respect to the cancer of therapy target are preferably employed.

Specific examples include alkylating agents such as Cyclophosphamide, Ifosfamide, Melphalan (L-PAM), Busulfan, and Carboquione; metabolism antagonists such as 6-Mercaptopurine (6-MP), Methotrexate (MTX), 5-Fluorouracil (5-FU), Tegafur, Enocitabine (BHAC), and folic acid metabolism antagonists (pemetrexed compounds (Alimta, MTA), etc.); carcinostatic antibiotics such as Actinomycin D, Daunorubicin, Bleomycin, Peplomycin, Mitomycin C, Aclarubicin, and Neocarzinostatin (NCS); plant alkaloids such as Vincristine, Vindesine, Vinblastine, and taxane anti-cancer agents (Taxotere (Docetaxel) and Taxol (Paclitaxel, TXL), etc.); and platinum compounds such as Cisplatin (CDDP), and Carboplatin, Oxaliplatin (L-OHP). These anti-cancer agents may be used singly or in combination of two or more species.

[0028]

As shown in the Examples described hereinbelow, when the cholesterol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof is used in

combination with an anti-cancer agent, proliferation of cancer cells of various types are strongly suppressed, as compared with the case of administration of only each agent. Therefore, this combined chemotherapy can drastically enhance therapeutic efficacy and mitigation of adverse side effects, and a pharmaceutical product containing these ingredients is a useful cancer chemotherapeutic agent.

No particular limitation is imposed on the cancer which can be effectively treated by administering the cancer chemotherapeutic agent of the present invention. Examples of the target cancer include malignant tumors such as gastric cancer, large bowel cancer, pancreatic cancer, uterus cancer, ovarian cancer, lung cancer, gallbladder cancer, esophageal cancer, liver cancer, breast cancer, mesothelioma, and prostatic cancer.

[0029]

The form of the cancer chemotherapeutic agent of the present invention may be a compounding agent in which the aforementioned ingredients are mixed at an appropriate ratio, each at an effective amount, to form a single dosage form (single-formulation type), or may be a kit that consists of the respective dosage form of the aforementioned ingredients, each of which is formed independently including each effective amount, and that enables the dosage forms to be administered simultaneously or separately at intervals (double-formulation type).

[0030]

Similar to general pharmaceutical formulations, no particular limitation is imposed on the dosage form of the above-described formulation, and the form may be any of the solid form such as tablet, liquid form such as injection, dry powder dissolving before use, etc.

No particular limitation is imposed on the administration route of the formulation, and an appropriate route may be determined depending on the dosage form of the agents. For example, an injection solution may be administered intravenously, intramuscularly, subcutaneously, intradermally, or interperitoneally, and a solid form may be administered orally or enterally.

[0031]

The formulation may be prepared through a known method in the art. All pharmaceutically acceptable carriers (excipients or diluents such as a filler, a bulking agent, and a binder) generally employed in the art may also be employed.

For example, a peroral solid form may be prepared through mixing the drug ingredients of the present invention with a excipient, and with an optional binder, disintegrant, lubricant, colorant, flavoring agent, deodorant, etc., and forming the mixture into tablets, coated-tablets, granules, powder, capsules, etc. through a method known in the art. These additive may be those generally employed in the art. Examples of the excipient include lactose, sucrose, sodium chloride, glucose, starch, calcium carbonate, kaolin,

microcrystalline cellulose, and silicic acid. Examples of the binder include water, ethanol, propanol, simple syrup, liquid glucose, liquid starch, liquid gelatin, carboxymethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl starch, methyl cellulose, ethyl cellulose, shellac, calcium phosphate, and polyvinylpyrrolidone. Examples of the disintegrant include dry starch, sodium alginate, agar powder, sodium hydrogencarbonate, calcium carbonate, sodium lauryl sulfate, monoglyceryl stearate, and lactose. Examples of the lubricant include purified talc, stearate salts, borax, and polyethylene glycol. Examples of the flavoring agent include sucrose, orange peel, citric acid, and tartaric acid.

[0032]

An oral liquid formulation may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with a flavoring agent, buffer, stabilizer, deodorant, etc., and forming the mixture into internal liquid agent, syrup, elixir, etc. through a method known in the art. The flavoring agent employed in the preparation may be any of the aforementioned members. Examples of the buffer include sodium citrate. Examples of the stabilizer include traganth, gum arabic, and gelatin.

[0033]

Injection solutions may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with additives such as a pH-regulator, buffer, stabilizer, tonicity agent, and local anesthetic agent, etc., and forming the mixture through a

method known in the art, to thereby provide subcutaneous, intramuscular, and intravenous injection liquids. Examples of the pH-regulator and buffer include sodium citrate, EDTA, thioglycolic acid, and thiolactic acid. Examples of the local anesthetic include procaine hydrochloride and lidocaine hydrochloride. Examples of the tonicity agent include sodium chloride and glucose.

[0034]

Suppositories may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with a carrier for formulation known in the art such as polyethylene glycol, lanolin, cacao butter, and fatty acid triglyceride, and with an optional surfactant such as Tween (registered trademark), and forming the mixture into suppositories through a method known in the art.

[0035]

Ointments may be prepared by mixing the drug ingredients of the present invention with optional additives generally employed in the art such as a base, stabilizer, moisturizer, and preservatives, and forming the mixture into ointments through a method known in the art. Examples of the base include liquid paraffin, white petrolatum, white beeswax, octyldodecyl alcohol, and paraffin. Examples of the preservative include methyl p-hydroxybenzoate, ethyl p-hydroxybenzoate, and propyl p-hydroxybenzoate.

[0036]

Cataplasms may be prepared by applying the

aforementioned ointment, gel, cream, paste, etc. to a generally employed support through a routine method. Examples of appropriate supports include woven and nonwoven fabric made of cotton, staple fiber, or chemical fiber, and film and foamed sheet made of soft vinyl chloride, polyethylene, polyurethane, etc.

[0037]

Generally, the formulation is preferably prepared so as to have a cholestanol derivative content and an anti-cancer agent content of 0.0001 to 80 wt.% (as effective ingredient).

[0038]

When the cancer chemotherapeutic agent of the present invention is provided as a kit, the kit may be designed to pack independently the respective dosage form including separately the cholestanol derivative represented by formula (1) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, each of which have been prepared in the above manner, and to be used each pharmaceutical formulation taken separately from the corresponding respective package before use. Alternatively, each pharmaceutical formulation may be held in a package suitable for each time of combined administration.

[0039]

The dose of the cancer chemotherapeutic agent of the present invention varies depending on the body weight, age, sex, symptoms of a patient in need thereof, route and frequency of administration to a patient in need thereof, etc.

Generally, for example, the daily dose for an adult is about 0.1 to 30 mg/kg as the cholestanol derivative (1), preferably 3 to 10 mg/kg. The dose of the anti-cancer agent may fall within a range established with respect to the agent, or may be lower than that range.

No particular limitation is imposed on the frequency of administration, and the agent may be administered once or several times a day. Single administration a day is preferred. When the kit is used, each of the formulation including separated drug ingredients may be administered simultaneously or intermittently.

[0040]

The present invention will next be described in more detail by way of examples, which should not be construed as limiting the invention thereto.

Examples

[0041]

Example 1

Effect of drug addition on inhibition of cancer cell proliferation

Colon26 cells (derived from mouse colon cancer) were inoculated to a 96-well plate (1×10^4 cells/50 μ L, 10%FCS-RPMI medium/well), and incubated at 37°C for 16 hours. To each well, cisplatin (abbreviated as "CDDP") and/or a cyclodextrin inclusion compound (abbreviated as "GC-CD") of a cholestanol derivative in which G in formula (1) is GlcNAc β -

(abbreviated as "GC") was added (multi-fold dilution by FCS(-)-medium: final concentration: $\leq 500 \mu\text{M}$, $50 \mu\text{L}$), followed by incubation at 37°C for two days. GC-CD was prepared in accordance with a method disclosed in Example 1(2) in Patent Document 4. Specifically, a 40% aqueous solution of hydroxypropyl- β -cyclodextrin was prepared, and GC was added to the solution, followed by mixing with stirring (80°C for 30 minutes), to thereby prepare GC-CD.

As a control, wells to which only FCS(-)-medium had been added were employed. Viable count was performed by means of a cell counting kit (product of Dojin).

Cell proliferation inhibition (CPI) rate (%) was calculated by the following equation. Fig. 1 shows the results.

[0042]

$$\text{CPI rate (\%)} = \left(1 - \frac{\text{treated cells } OD_{450-650}}{\text{untreated cells } OD_{450-650}}\right) \times 100$$

[0043]

Example 2

Effect of inhibition of proliferation of various cancer cells

The procedure of Example 1 was repeated, except that colon26 cells were changed to MKN45 (derived from human gastric cancer), NCIH226 (derived from human lung cancer), and Colo201 (derived from human colon cancer). CPI rate (%) was determined in a similar manner. Fig. 2 shows the results.

In Example 2, a cyclodextrin inclusion compound

(abbreviated as "GGC-CD") of a cholestanol derivative in which G in formula (1) is GlcNAc β 1,4-Gal β - (abbreviated as "GGC") was also used. GGC-CD was produced in a manner similar to the method as the aforementioned GC-CD production method, except that the cholestanol compound was changed to GGC. CPI rate with respect to the cancer cells was determined. Fig. 3 shows the results.

[0044]

Example 3

Effect of drug addition on inhibition of cancer cell proliferation in vivo

In the following Examples, Balb/c mice (6-weeks old, female) were employed as test animals.

(1) Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On the following day after inoculation (day 1), CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. On day 19, mice were dissected, and the weight of the mesentery and the greater omentum was measured. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

Fig. 4 shows the results.

[0045]

(2) Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On day 1,

45

day 2, day 3, day 6, day 7, and day 8, CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. On day 21, mice were dissected, and the weight of the mesentery and the greater omentum was measured. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

Fig. 5 shows the results.

[0046]

(3) Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On day 7, CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD, or CDDP + GC-CD (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. On day 18, mice were dissected, and the weight of the mesentery and the greater omentum was measured. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

Fig. 6 shows the results.

[0047]

Example 4

Anti-tumor effect by drug addition

Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells (1×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). On day 2

and/or day 3, CDDP and/or GC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP (once, on day 2), GC-CD (twice, on day 2 and 3), or CDDP (once, on day 2) + GC-CD (twice, day 2 and 3) (500 μ L) was intraperitoneally administered to the mice, followed by breeding. The survival duration (days) was counted to day 43. To the control group, only physiological saline (500 μ L) was administered (n=10; 10 mice/group).

Fig. 7 shows the results.

[0048]

Example 5

Anti-tumor effect by drug addition

Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells (5×10^4 cells/mouse) were subcutaneously inoculated to the mice (day 0). After confirmation that the tumor size reached about 4 mm (day 7 to 10 after inoculation), CDDP and/or GGC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GGC-CD, or CDDP + GGC-CD (200 μ L) was administered to the mice through the tail vein, followed by breeding. Time-dependent change in tumor size was monitored to day 21, and the corresponding tumor volume was determined. To the control group, only physiological saline (200 μ L) was administered (n=7; 7 mice/group).

Fig. 8 shows the results.

[0049]

Example 6

Cancer metastasis inhibitory effect by drug addition

Balb/c mice (6 weeks old, female) were employed as test animals. Colon26 cells (5×10^4 cells/mouse) were intraperitoneally inoculated to the mice (day 0). Immediately after inoculation, CDDP and/or GC-CD or GGC-CD was adjusted with physiological saline (Otsuka normal saline) to a concentration of interest, and CDDP, GC-CD (or GGC-CD), or CDDP + GC-CD (or GGC-CD) (200 μ L) was administered to the mice through the caudal vein, followed by breeding. On day 14, mice were dissected, and the tumor nodes in the lungs were counted. To the control group, no substance was administered (n=10; 10 mice/group).

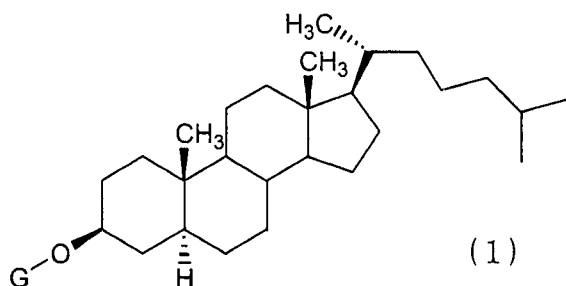
Fig. 9 shows the results.

[0050]

As described hereinabove, through employment, in combination, of the cholestanol derivative of the present invention or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, proliferation of various cancer cells is strongly inhibited, and synergistic effect and/or effect of potentiating anti-tumor action of a known anti-cancer agent can be obtained.

What is Claimed is:

1. A cancer chemotherapeutic agent comprising, in combination, a cholestanol derivative represented by formula (1):



(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and an anti-cancer agent.

2. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 1, wherein, in formula (1), G is GlcNAc-Gal- or GlcNAc-.

3. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 1 or 2, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of a taxane anti-cancer agent, a platinum complex anti-cancer agent, a pemetrexed compound, and fluorouracil.

4. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 3, wherein the anti-cancer agent is one or more species selected from the group consisting of Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatin, and Oxaliplatin.

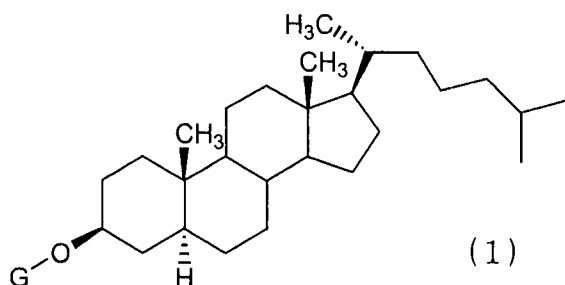
5. A cancer chemotherapeutic agent according to any of claims 1 to 4, which is a compounding agent.

6. A cancer chemotherapeutic agent according to any of

claims 1 to 4, which is in the form of a kit including a drug containing a cholestanol derivative and a drug containing an anti-cancer agent.

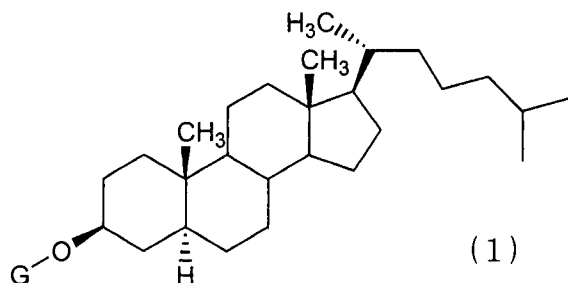
7. A cancer chemotherapeutic agent according to claim 6, wherein the drug containing a cholestanol derivative is a liposomal formulation.

8. Use, in combination, of a cholestanol derivative represented by formula (1):



(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, for producing a cancer chemotherapeutic agent.

9. A cancer chemotherapy, characterized by comprising administering, in combination, a cholestanol derivative represented by formula (1):



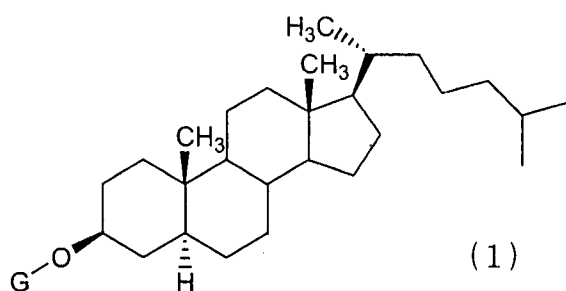
(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof and an anti-cancer agent, to a patient in need thereof.

10. A cancer chemotherapy according to claim 9, wherein the cholestanol derivative or a cyclodextrin inclusion compound thereof and the anti-cancer agent are administered to a patient in need thereof simultaneously, or separately and intermittently.

Abstract

The invention provides a cancer chemotherapeutic agent which has fewer side effects and excellent efficacy.

The cancer chemotherapeutic agent of the invention includes a cholestanol derivative represented by formula (1):



(wherein G represents GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, or GlcNAc-) or a cyclodextrin inclusion compound thereof, and an anti-cancer agent.

Fig. 1

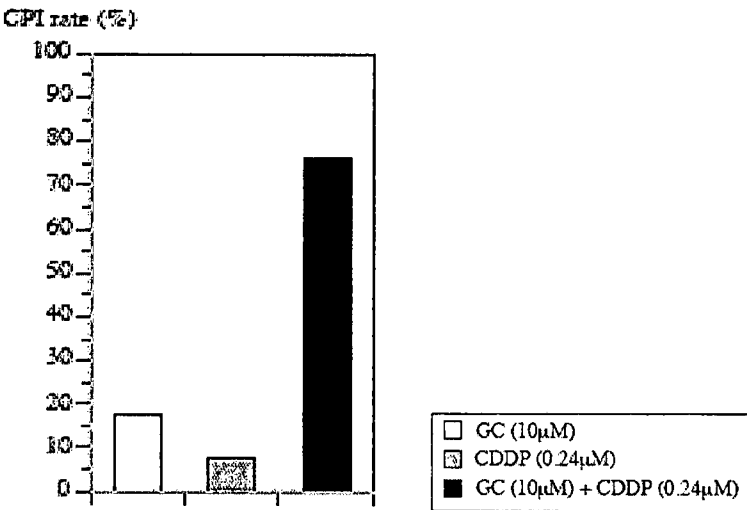
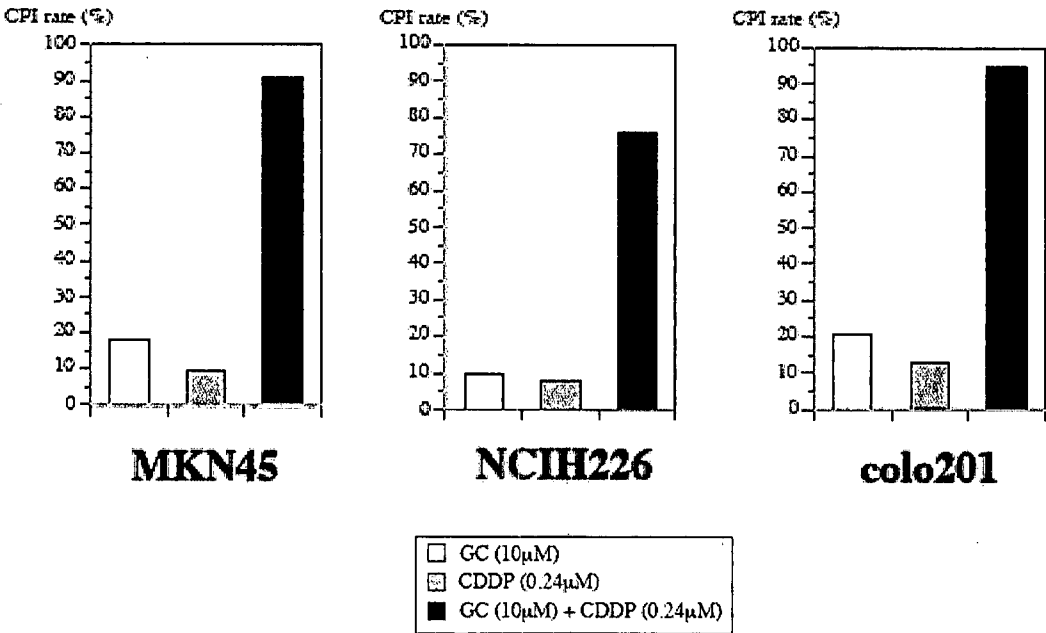


Fig. 2



53

Fig. 3

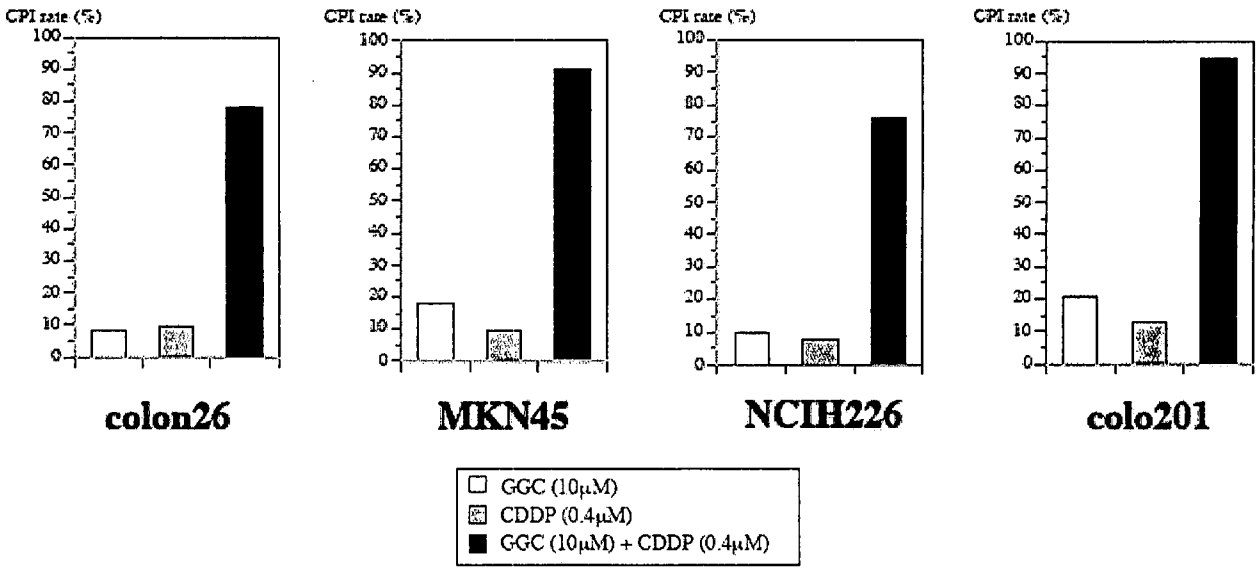
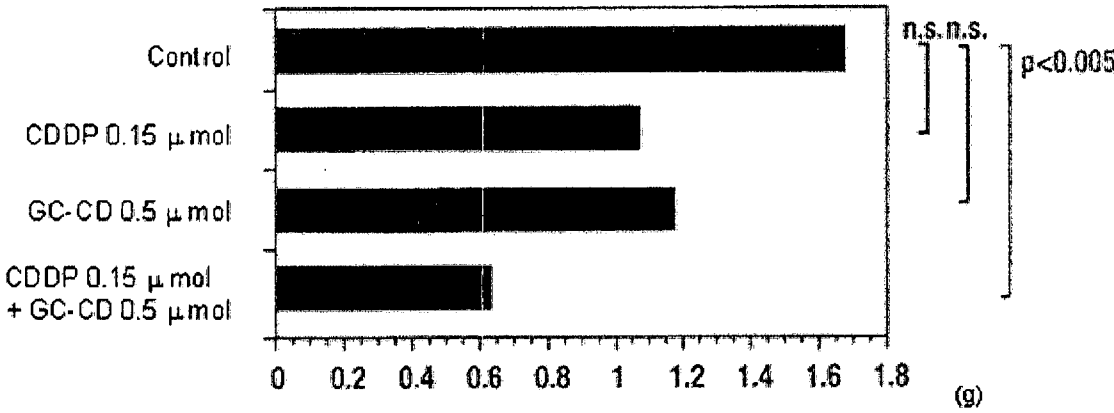


Fig. 4



54

Fig. 5

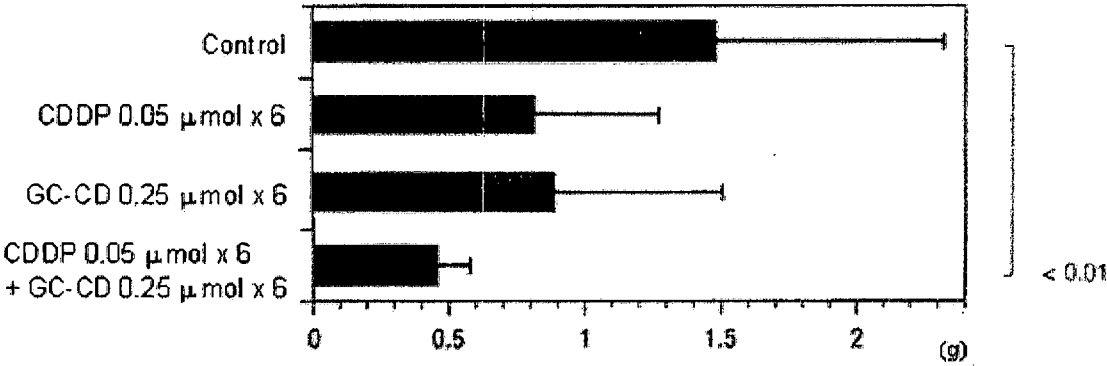


Fig. 6

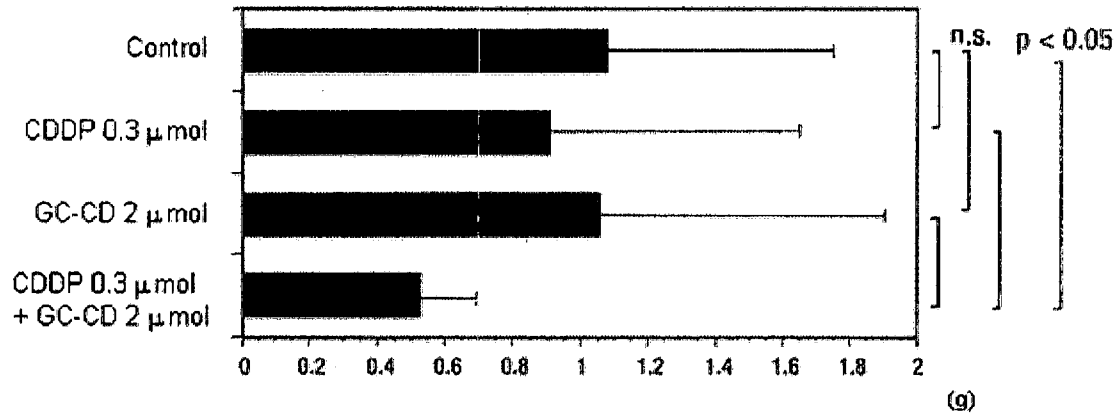


Fig. 7

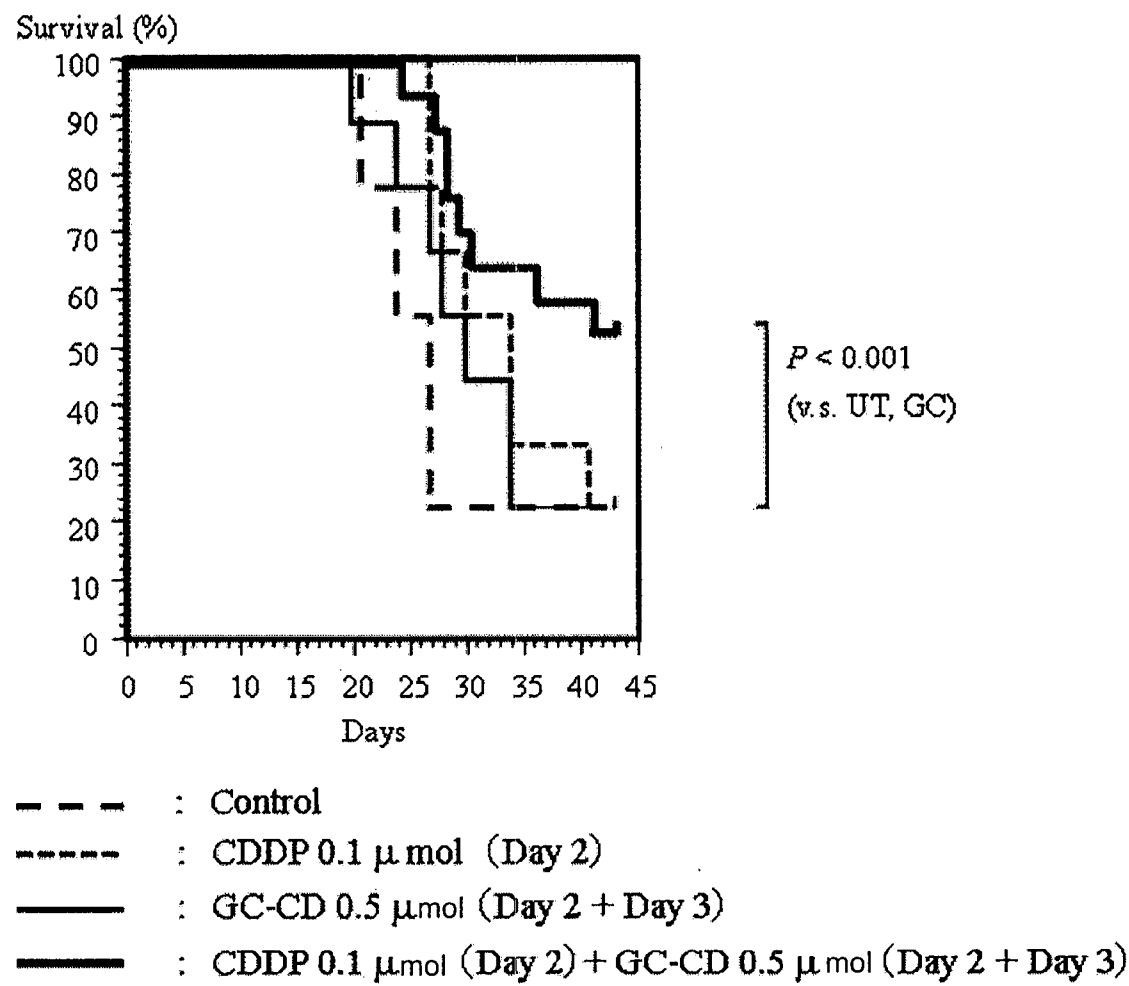
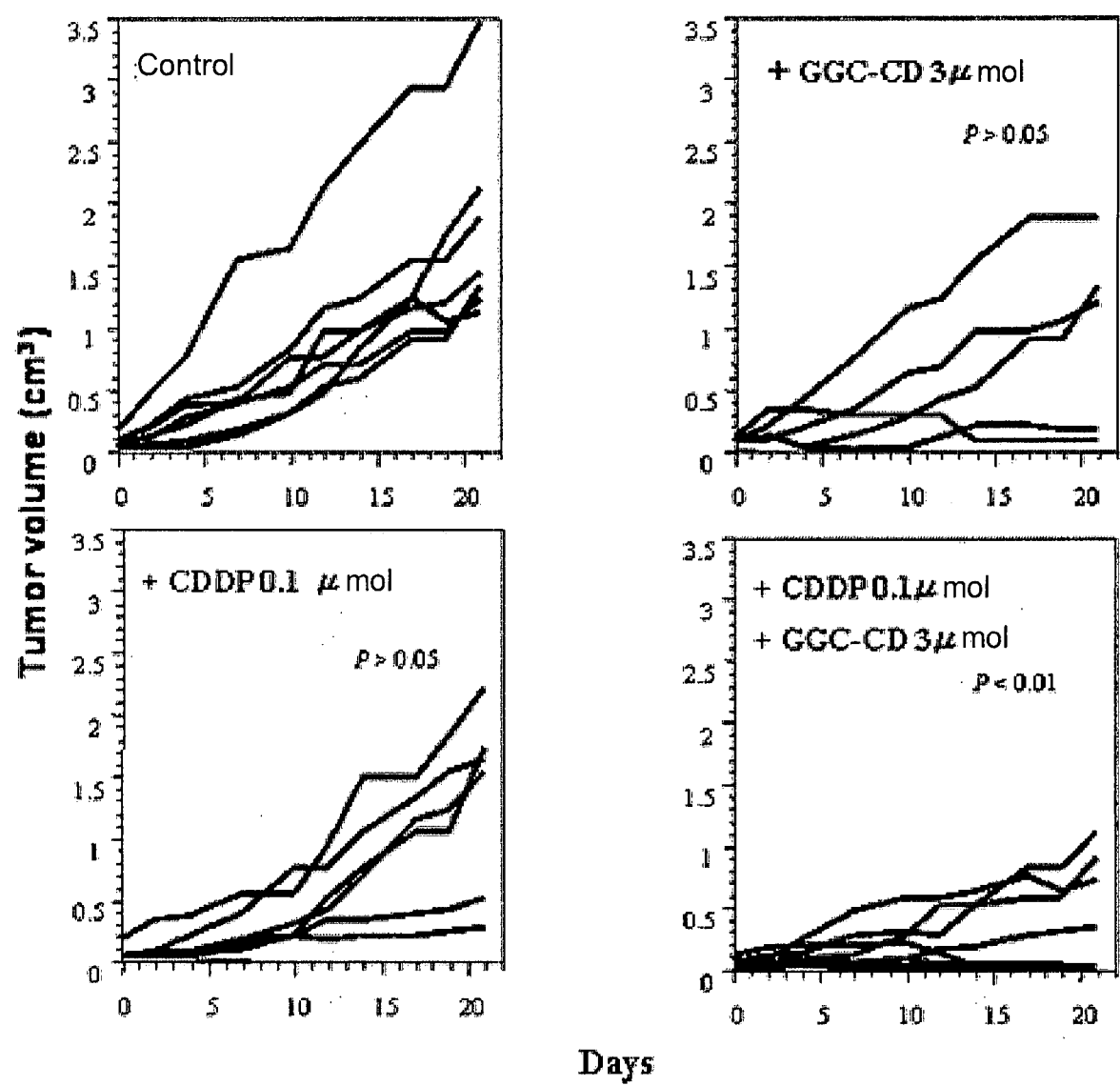
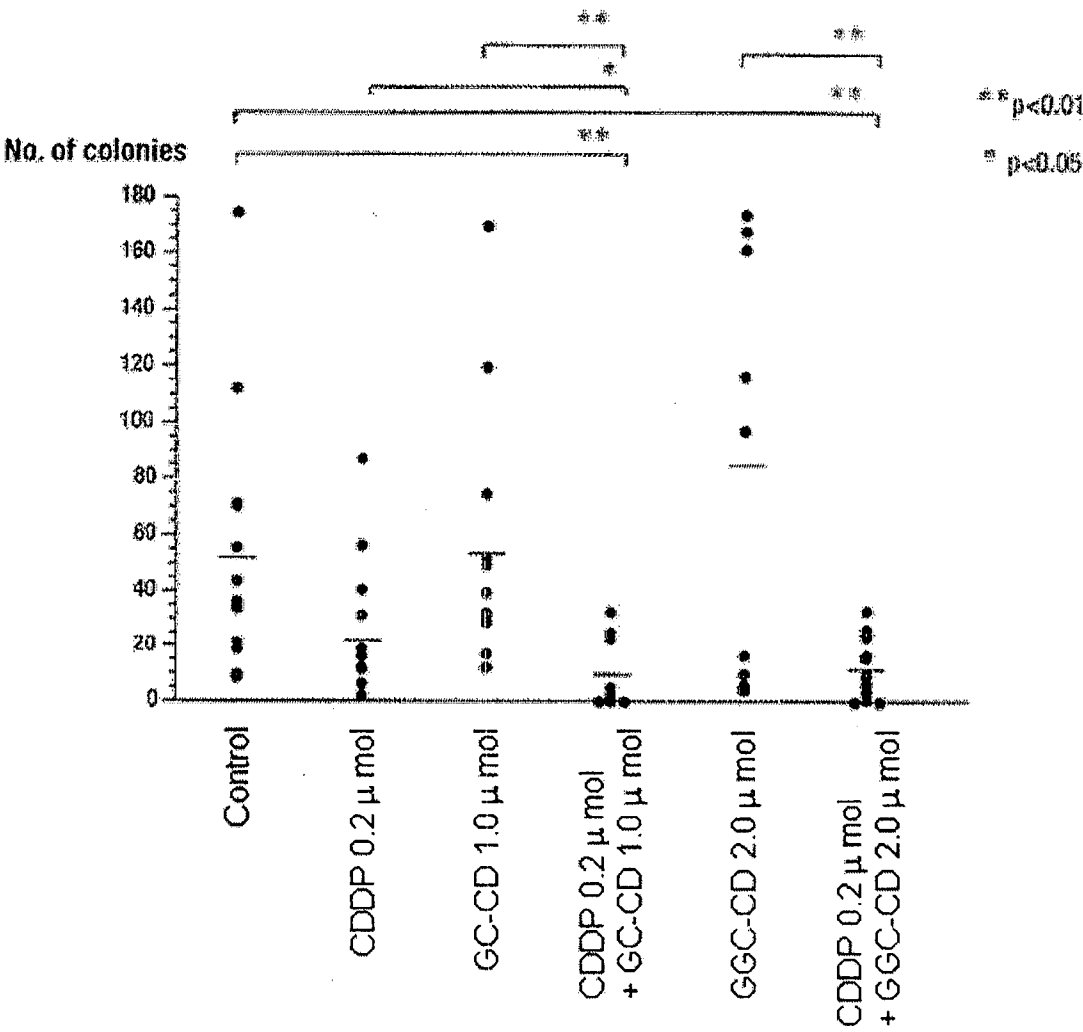


Fig. 8



57

Fig. 9



Descripción

5 Uso combinado de un Derivado del Colestanol

Campo de la Invención

10 [0001]

La presente invención se refiere a un agente quimioterapéutico contra el cáncer (de aquí en adelante denominado como "agente quimioterapéutico de cáncer") y, más particularmente, a un agente quimioterapéutico de cáncer empleando un derivado de colestanol y un agente contra el cáncer en
15 combinación.

Antecedentes

20 [0002]

Una variedad de agentes contra el cáncer subutilizados en quimioterapia contra el cáncer, que es una forma de terapia contra el cáncer, han sido desarrollados hasta ahora y clasificados en base a la estructura, mecanismo de acción, etc. Sin embargo, la eficacia de tal agente contra el cáncer empleado
25 como un solo agente no es satisfactoria. En cambio, una terapia multi droga empleando una variedad de agentes contra el cáncer ha sido predominantemente

llevada a cabo en años recientes desde el punto de vista de suprimir los efectos secundarios adversos, y la eficacia de la terapia multi droga ha sido reconocida.

Ante tales circunstancias, tanto el desarrollo de nuevas combinaciones de quimioterapias anticancerígenas, que tienen menos efectos secundarios adversos y mayor eficacia que quimioterapias convencionales, y el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos para el uso en las quimioterapias son deseados.

[0003]

Mientras tanto, un derivado del colestanol, en el cual una cadena de azúcar tal como GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc- se enlaza al colestanol (el compuesto que el enlace doble en el anillo B del colesterol es saturado), se encontró anteriormente que tenía excelente actividad anti tumores (Patent Documents 1 al 4).

Sin embargo, no se han reportado causas en las cuales los derivados de colestanol mencionados anteriormente y otros agentes contra el cáncer se emplean en combinación.

[Patent Document 1] JP-A-2000-191685

[Patent Document 2] JP-A-1999-60592

[Patent Document 3] WO 2005/007172 (panfleto)

[Patent Document 4] WO 2007/026869 (panfleto)

20

Revelación de la Invención

Problemas que deben ser resueltos por la invención

25

[0004]

Por lo tanto, la presente invención está dirigida a la provisión de un agente quimioterapéutico de cáncer que tiene menos efectos secundarios y una excelente eficacia.

5 Medios para resolver los problemas

[0005]

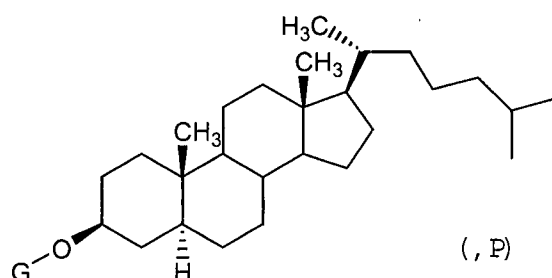
En vista de lo siguiente, los presentes inventores han realizado estudios extensivos, y han encontrado que un efecto anticancerígeno notablemente
10 potenciado puede ser obtenido a través del empleo, en combinación, de un derivado de colestanol representado por la fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente quimioterapéutico conocido (agente contra el cáncer), y por lo tanto el uso combinado de estos agentes farmacéuticos en la quimioterapia contra el cáncer es muy útil.

15 [0006]

Por consiguiente, la presente invención está dirigida a los siguientes (1) a (10).

(1) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer que comprende, en combinación, un derivado de colestanol representado por la fórmula (1):

20 [0007]



[0008]

61

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y un agente contra el cáncer.

5 (2) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (1) anterior, en donde, en la fórmula (1), G es GlcNAc-Gal- or GlcNAc-.

(3) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (1) o (2) anteriores, en donde el agente contra el cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo que consiste de un agente contra el cáncer taxano, un agente contra el cáncer de complejo de platino, un compuesto de pemetrexed, y
10 fluorouracilo.

(4) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (3) anterior, en donde el agente contra el cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo consistente de Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatino y Oxaliplatino.

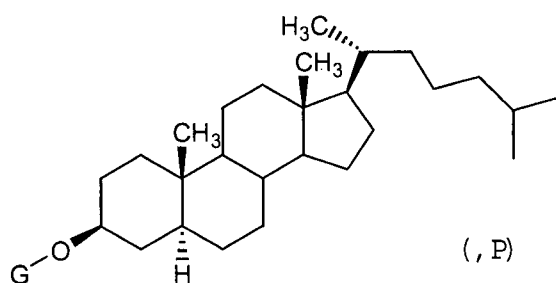
15 (5) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores, que es un agente de compuesto.

(6) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con cualquiera de (1) a (4) anteriores, que es en la forma de un kit que incluye una droga que contiene un derivado del colestanol y una droga que contiene un
20 agente contra el cáncer.

(7) Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con (6) anterior, en donde la droga que contiene un derivado del colestanol es una formulación liposomal.

(8) El uso, en combinación, de un derivado del colestanol representado por
25 la fórmula (1):

[0009]

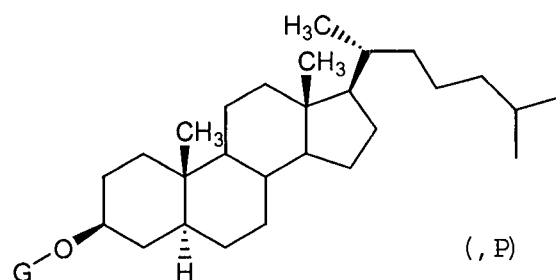


[0010]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-,
 5 Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un
 agente contra el cáncer, para producir un agente quimioterapéutico contra el
 cáncer.

(9) Una quimioterapia contra el cáncer, caracterizada comprender la
 administración, en combinación, de un derivado del colestanol representado por la
 10 fórmula (1):

[0011]



[0012]

(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-,
 15 Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un
 agente contra el cáncer, a un paciente en necesidad de los mismos.

(10) Una quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con (9) anterior, en
 donde el derivado del colestanol o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del
 20 mismo y el agente contra el cáncer son administrados a un paciente en necesidad
 de los mismos simultáneamente, o separadamente en intervalos.

Efectos de la Invención

[0013]

- 5 A través del empleo del agente quimioterapéutico contra el cáncer y la quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con la presente invención, la prevención y tratamiento contra el cáncer puede ser realizado con seguridad y más alta eficacia.

10 Breve Descripción de los Dibujos

[0014]

La Fig. 1 es una gráfica que muestra el efecto inhibidor de proliferación celular de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en células de colon 26;

- 15 La Fig. 2 es una gráfica que muestra el efecto inhibidor de proliferación celular de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en células MKN45, células NCIH226, o células colo201;

- La Fig. 3 es una gráfica que muestra el efecto inhibidor de proliferación celular de CDDP, GGC-CD, y CDDP + GGC-CD en células colon26, células 20 MKN45, células NCIH226, o células colo201;

La Fig. 4 es una gráfica que muestra el efecto anti tumor de una sola aplicación de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en contra de la diseminación peritoneal causada por las células colon26 inoculadas intra-peritonealmente en ratones;

- 25 La Fig. 5 es una gráfica que muestra el efecto anti tumor de aplicaciones múltiples de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en contra de la diseminación

peritoneal causada por las células colon26 inoculadas intra-peritonealmente en ratones;

La Fig. 6 es una gráfica que muestra el efecto anti tumor de una sola aplicación demorada de CDDP, GC-CD, y CDDP + GC-CD en contra de la
5 diseminación peritoneal causada por las células colon26 inoculadas intra-peritonealmente en ratones, después de la confirmación de diseminación peritoneal del mesotelio de ratones;

La Fig. 7 es una gráfica que muestra la proporción de supervivencia de ratones a los cuales las células colon26 fueron inoculadas intra-peritonealmente,
10 ante una sola aplicación de CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (una sola aplicación de CDDP y doble aplicación de GC-CD, respectivamente);

La Fig. 8 es una gráfica que muestra el efecto de suprimir o reducir el crecimiento de tumor al cual las células colon26 fueron inoculadas subcutáneamente en ratones, tras una sola aplicación de CDDP, GGC-CD, o
15 CDDP + GGC-CD; y

y es que la inician la Fig. 9 es una gráfica que muestra el efecto de inhibir la metástasis de células colon26 a los pulmones, tras una sola aplicación de CDDP, GC-CD, GGC-CD, CDDP + GC-CD, y CDDP + GGC-CD.

20 Descripción Detallada de Materializaciones Preferidas

[0015]

Los derivados de colestanol específicos representados por la fórmula (1) y empleados en la presente invención son todos compuestos conocidos.

25 Entre los derivados de colestanol que están representados por la fórmula (1) y en los cuales G es GlcNAc-Gal-, G es preferiblemente GlcNAc β 1,3-Gal β - o GlcNAc β 1,4-Gal β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es

GlcNAc-Gal-Glc-, G es preferiblemente GlcNAc β 1,3-Gal β 1,4-Glc-. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es Fuc-Gal-, G es preferiblemente Fuc α 1,3Gal-. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es Gal-Glc-, G es preferiblemente Gal β 1,4Glc β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es Gal-, G es preferiblemente Gal β -. Entre los derivados de colestanol (1) en los cuales G es GlcNAc-, G es preferiblemente GlcNAc β -.

De éstas, especies en las cuales G es GlcNAc-Gal- y GlcNAc- son más preferidas, con aquellas en las que G es GlcNAc β 1,4-Gal β - y GlcNAc β - siendo aún más preferida.

10 Los derivados de colestanol mencionados anteriormente pueden ser producidos por medio de un método, por ejemplo, revelado en los Patent Documents 1 a 4 mencionados anteriormente o un método similar.

[0016]

El derivado de colestanol representado por (1) rápidamente forma complejo de inclusión con una ciclodextrina o un derivado de la misma. Por lo tanto, el derivado de colestanol empleado en la presente invención puede ser compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo. En la formación de tales compuestos de inclusión, el tamaño de la molécula huésped que va a ser incluida, la interacción Van der Waals entre la molécula huésped y la ciclodextrina, y el enlace de hidrógeno entre los grupos de hidroxilo de la ciclodextrina y la molécula huésped deben ser tenidos en consideración. Por lo tanto, los compuestos huéspedes insolubles no siempre forman los compuestos de inclusión correspondientes. Sin embargo, el derivado de colestanol de la presente invención puede formar buenos complejos de inclusión con la ciclodextrina.

25 [0017]

Ejemplos de la ciclodextrina formando el compuesto de inclusión de ciclodextrina de la presente invención incluye ciclodextrinas como la α -

ciclodextrina, β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina; y los derivados de ciclodextrina tales como la metilo- β -ciclodextrina, 2-hidroxipropilo- β -ciclodextrina, monoacetilo- β -ciclodextrina, y 2-hidroxipropilo- γ -ciclodextrina. De éstos, 2-hidroxipropilo- β -ciclodextrina es preferido para obtener una solubilidad mejorada.

5 [0018]

El compuesto de inclusión de ciclodextrina puede ser preparado por medio de, por ejemplo, el siguiente procedimiento: una solución acuosa de ciclodextrina o un derivado de la misma que tenga una concentración apropiada (por ejemplo, 20 a 40%) es preparada, y el derivado de colestanol de la presente invención es
10 añadido a la solución acuosa, seguido de agitación de la mezcla resultante.

[0019]

No se impone una limitación particular en la concentración de la solución del derivado de colestanol (1), en tanto que el derivado de colestanol pueda formar un compuesto de inclusión con la ciclodextrina. Generalmente, la
15 concentración es entre un 1 a un 50% de masa, preferiblemente entre un 10 a un 30% de masa.

[0020]

El compuesto de inclusión de ciclodextrina que por lo tanto es producido es altamente soluble en agua y, por lo tanto, exhibe efectivamente el efecto de
20 huésped in vivo. Otra ventaja del compuesto de inclusión de ciclodextrina es asegurar una consistencia en resultados de pruebas in vitro.

[0021]

Alternativamente, el derivado de colestanol (1) puede ser preparado en una formulación liposomal, en donde el derivado de colestanol puede ser suministrado
25 efectivamente al lugar de expresión de la acción. Otra ventaja del compuesto de inclusión de ciclodextrina es asegurar una consistencia en los resultados de las pruebas in vitro.

Preferiblemente, la formulación liposomal incluye el derivado de colestanol de la presente invención, un componente de membrana, y una amina alifática o aromática.

El contenido del derivado de colestanol en la formulación liposomal es
5 preferiblemente de 0.3 a 2.0 mol, más preferiblemente de 0.8 a 1.5 mol, con respecto a 1 mol del componente de membrana.

[0022]

El componente de membrana puede ser un fosfolípido. Ejemplos
específicos de fosfolípidos empleados preferiblemente incluyen fosfolípidos
10 naturales y sintéticos tales como fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, y ácido fosfatídico; mezclas de los mismos; y fosfolípidos naturales modificados como la lecitina acusa. Ejemplos de especies más preferidas incluye la fosfatidilcolina (1 α -dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)).

[0023]

15 La amina alifática o aromática es empleada principalmente para cargar positivamente la superficie de la membrana del lípido. Ejemplos de tales aminas incluyen aminas alifáticas como estearilamina y oleylamine; y aminas aromáticas como fluorenethylamine. Entre estos, es particularmente preferentemente empleada la estearilamina.

20 Preferiblemente, la amina es contenida en una cantidad de 0.04 a 0.15 mol, más preferiblemente de 0.1 a 0.15 mol, con respecto a 1 mol del componente de membrana (fosfolípido).

[0024]

En adición a los componentes mencionados anteriormente, de ser
25 requerido, el liposoma puede además contener un estabilizador de la estructura de membrana como el colesterol, ácido graso, fosfato diacetil, etc.

[0025]

La solución acuosa empleada para dispersar el componente de membrana es preferiblemente agua, solución fisiológica salina, tapón, solución acuosa de azúcar, o una mezcla de los mismos. Un tapón ya sea orgánico o inorgánico puede ser utilizado, en tanto que el tapón tenga una acción taponamiento en las proximidades de concentración del ion de hidrógeno del fluido del cuerpo. Ejemplos de tales tapones incluyen un tapón de fosfato.

[0026]

No se impone una limitación particular al método de la preparación de la formulación liposomal, y métodos que son empleados generalmente pueden ser seleccionados. Ejemplos de los métodos que se pueden utilizar incluyen métodos revelados en JP-A-1982-82310, JP-A-1985-12127, JP-A-1985-58915, JP-A-1989-117824, JP-A-1989-167218, JP-A-1992-29925, y JP-A-1997-87168; un método revelado en Methods of Biochemical Analysis (1988) 33, p.337; un método revelado en "Liposome" (publicado por Nankodo).

[0027]

no se impone una limitación particular en el agente contra el cáncer que es utilizado en combinación con el derivado de colestanol representado por la fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y se pueden utilizar agentes quimioterapéuticos contra el cáncer conocidos. Agentes terapéuticos estándar que han sido establecidos con respecto al cáncer objetivo de la terapia son preferiblemente empleados.

Ejemplos específicos incluyen agentes alquilantes como la Ciclofosfamida, Ifosfamida, Melfalán (L-PAM), Busulfán, y Carboquione; antagonistas metabólicos como el 6-Mercaptopurina (6-MP), Metotrexato (MTX), el 5-Fluorouracilo (5-FU), Tegafur, Enocitabine (BHAC), y antagonistas de metabolismo del ácido fólico (compuestos pemetrexed (Alimta, MTA), etc); antibióticos carcinostáticos como la Actinomicina D, Daunorrubicina, Bleomicina, Peplomycin, Mitomicina C,

Aclarubicin y Neocarzinostatin (NCS); alcaloides de plantas como Vincristina, Vindesina, Vinblastina, y agentes taxanos contra el cáncer (Taxotere (Docetaxel) y Taxol (Paclitaxel, TXL), etc), y compuestos de platino como el Cisplatino (CDDP) y Carboplatino, Oxaliplatino (L-OHP). Estos agentes contra el cáncer
5 pueden ser utilizados solos o en combinación de dos o más especies.

[0028]

Como se muestra en los Ejemplos descritos más adelante, cuando el derivado del colestanol representado por la fórmula (1) un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo es utilizado en combinación con un agente contra el
10 cáncer, la proliferación de células cancerígenas de varios tipos es fuertemente suprimida, comparado con el caso de la aplicación de solamente cada agente. Por lo tanto, esta quimioterapia combinada puede mejorar drásticamente la eficacia terapéutica y mitigar los efectos secundarios adversos, y un producto farmacéutico que contenga estos ingredientes es un agente quimioterapéutico útil
15 contra el cáncer.

No se impone una limitación particular en el cáncer que puede ser efectivamente tratado por la aplicación del agente quimioterapéutico contra el
cáncer de la presente invención. Ejemplos del cáncer objetivo incluyen tumores malignos tales como el cáncer gástrico, cáncer del intestino grueso, cáncer
20 pancreático, cáncer del útero, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del esófago, cáncer del hígado, cáncer de mamas, mesotelioma, y cáncer de la próstata.

[0029]

La forma del agente quimioterapéutico contra el cáncer de la presente
25 invención puede ser un agente de compuesto en el cual los ingredientes antes mencionados son mezclados en una proporción apropiada, cada uno en una cantidad efectiva, para formar una sola dosis (tipo de formulación simple), o

puede ser en un kit que consiste de la forma de dosis respectiva de los ingredientes antes mencionados, cada uno de los cuales está formado independientemente incluyendo cada cantidad efectiva, y que permite que las formas de dosis sean administradas simultáneamente o por separado en intervalos de tiempo (tipo de formulación doble).

[0030]

De forma similar a las formulaciones farmacéuticas generales, no se imponen limitaciones particulares en la forma de dosis de la formulación antes descrita, y la forma puede ser cualquiera de las formas sólidas tales como una tableta, forma líquida tal como una inyección, polvo seco para disolver antes de ser utilizado, etc.

No se impone limitación particular en la ruta de administración de la formulación, y la ruta apropiada puede ser determinada dependiendo en la forma de dosis de los agentes. Por ejemplo, una solución de inyección puede ser aplicada de forma intravenosa, de forma intramuscular, de forma subcutánea, de forma intradérmica, o de forma intraperitoneal, y una forma sólida puede ser administrada oralmente o por vía enteral.

[0031]

La formulación puede ser preparada a través de un método conocido en el arte. Todos los portadores farmacéuticamente aceptables (excipientes o diluyentes tales como un relleno, un agente de volumen, y un aglutinante) generalmente empleados en el arte también pueden ser utilizados.

Por ejemplo, una forma sólida peroral puede ser preparada por medio de mezclar los ingredientes de la droga de la presente invención con un excipiente, y con un aglutinante opcional, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente saborizante, un desodorante, etc., y formando la mezcla en tabletas, tabletas recubiertas, gránulos, polvo, cápsulas, etc. por medio de un método

conocido en el arte. Estos aditivos pueden ser aquellos generalmente empleados en el arte. Ejemplos de excipientes incluyen lactosa, sacarosa, cloruro de sodio, glucosa, almidón, carbonato de calcio, caolín, celulosa microcristalina, y ácido silícico. Ejemplos de un aglutinante incluyen agua, etanol, propanol, jarabe simple, glucosa líquida, almidón líquido, la gelatina líquida, celulosa de carboximetil, celulosa de hidroxipropil, almidón de hidroxipropil, celulosa de metil, etilcelulosa, laca de goma, fosfato de calcio y polivinilpirrolidona. Ejemplos de los disgregantes incluyen almidón seco, alginato de sodio, polvo de agar, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio, sulfato de lauril sódico, estearato monoglicerilo, y la lactosa. Ejemplos del lubricante incluyen talco purificado, sales de magnesio, bórax, y el glicol de polietileno. Ejemplos del agente saborizante incluyen la sacarosa, cáscara de naranja, ácido cítrico y ácido tartárico.

[0032]

Una formulación líquida oral puede ser preparada mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con un agente saborizantes, un tapón, un estabilizante, un desodorante, etc., y formando la mezcla en un agente líquido interno, jarabe, elixir, etc. por medio de un método conocido en el arte. El agente saborizantes empleado en la preparación puede ser cualquiera de los miembros mencionados anteriormente. Ejemplos del tapón incluyen el citrato de sodio. Ejemplos del estabilizante incluyen traganth, la goma árabe, y la gelatina.

[0033]

Las soluciones de inyección puede ser preparadas mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con aditivos tales como un regulador de pH, un tapón, un estabilizador, un agente de tonicidad, y un agente anestésico local, etc., y formando la mezcla a través de un método conocido en el arte, para por lo tanto proveer líquidos de inyección subcutáneos, intramusculares, e intravenosos. Ejemplos del regulador de pH y del tapón

incluyen citrato de sodio, EDTA, el ácido tioglicólico, y el ácido thioláctico. Ejemplos de la anestesia local incluyen el clorhidrato de procaína y el clorhidrato de lidocaína. Ejemplos de la agente tonificante incluyen el cloruro de sodio y la glucosa.

5 [0034]

Supositorios puede ser preparados mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con un portador para formulación conocido en el arte tal como el glicol de polietileno, la lanolina, la manteca de cacao, y los ácidos grasos triglicéridos, y con un surfactante opcional como Tween (marca registrada), y la

10 formación de la mezcla en supositorios a través de un método conocido en el arte.

[0035]

Ungüentos pueden ser preparados mezclando los ingredientes de la droga de la presente invención con aditivos opcionales generalmente utilizados en el arte tales como una base, un estabilizante, un humectante, y preservativos, y

15 formando la mezcla en ungüentos a través de un método conocido en el arte. Ejemplos de la base incluyen parafina líquida, vaselina, cera de abejas blanca, alcohol octildodecilo, y parafina. Ejemplos de los preservativos incluyen metil p-hidroxibenzoato, p-hidroxibenzoato de etilo, y propil p-hidroxibenzoato.

[0036]

20 Cataplasmas puede ser preparados aplicando el ungüento, gel, crema, pasta, etc. mencionados anteriormente a un soporte generalmente utilizado a través de un método de rutina. Ejemplos de soportes apropiados incluyen tela tejida y no tejida hecha de algodón, de fibras discontinuas, o de fibras químicas, y película y hoja de espuma hecha de cloruro de vinilo flexible, polietileno,

25 poliuretano, etc.

[0037]

Generalmente, la formulación es preferiblemente preparada de tal forma que tenga un contenido de derivado del colestanol y un contenido de agente contra el cáncer de entre 0.0001 a 80% de peso (como ingrediente efectivo).

[0038]

5 Cuando el agente quimioterapéutico contra el cáncer de la presente invención se provee como un kit, el kit puede ser diseñado para empacar independientemente las respectivas formas de dosis incluyendo el derivado de colestanol representado por la fórmula (1) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer separadamente, cada uno de
10 los cuales han sido preparados de la forma mencionada anteriormente, y para ser utilizados cada formulación farmacéutica es tomada separadamente del respectivo empaque correspondiente antes de ser utilizado. Alternativamente, cada formulación farmacéutica puede ser contenida en un empaque apropiado para cada vez que se aplica de forma combinada.

15 [0039]

La dosis del agente quimioterapéutico contra cáncer de la presente invención varía dependiendo en el peso corporal, edad, sexo, síntomas de un paciente que necesite de éstos, ruta y frecuencia de la aplicación a un paciente en necesidad de éstos, etc. Generalmente, por ejemplo, la dosis diaria para un adulto
20 está entre un 0.1 a unos 30 mg/kg como el derivado de colestanol (1), preferiblemente entre unos 3 a unos 10 mg/kg. La dosis del agente contra el cáncer puede estar entre un rango establecido con respecto al agente, o puede ser más bajo que ese rango.

No se impone una limitación particular en la frecuencia de la aplicación, y el
25 agente puede ser administrado una vez o varias veces en un día. Una sola aplicación en el día es preferida. Cuando el kit es utilizado, cada una de las

formulaciones incluyendo ingredientes de droga separados pueden ser administradas simultáneamente o de forma intermitente.

[0040]

La presente invención ahora será descrita en mayor detalle por medio de
5 ejemplos, los cuales no deben ser interpretados como limitantes de la invención.

Ejemplos

10 [0041]

Ejemplo 1

Efecto de la adición de la droga en la inhibición de proliferación de células cancerígenas

Células colon26 (derivadas del cáncer de colon de ratón) fueron inoculadas
15 a un pozo de plato 96 (1×10^4 cells/50 μ L, 10%FCS-RPMI medio/pozo), e incubados a 37°C por 16 horas. A cada pozo, cisplatina (abreviado como "CDDP") y/o un compuesto de inclusión de ciclodextrina (abreviado como "GC-CD") de un derivado del colestanol en el cual G en la fórmula "1" es GlcNAc β - (abreviado como "GC") fueron añadidos (dilución de múltiples veces (-) -medio:
20 concentración final: ≤ 500 μ M, 50 μ L), seguido por una incubación a 37 °C durante dos días. GC-CD fue preparado de acuerdo con un método revelado en el Ejemplo 1 (2) en el Patent Document 4. Específicamente, una solución acuosa al 40% de hidroxipropilo- β -ciclodextrina fue preparado, y GC fue añadido a la solución, seguido por una mezcla con agitación (a unos 80 °C durante 30
25 minutos), para por lo tanto preparar GC-CD.

Como un control, los pozos a los cuales solamente se les añadió el FCS(-)-medio fueron utilizados. Conteos viables fueron llevados a cabo por medio de un kit de conteo de células (producto de Dojin).

La proporción (%) de inhibición de proliferación de células (CPI) fue calculada por la siguiente ecuación. La Fig. 1 muestra los resultados.

[0042]

$$\text{Proporción (\%) CPI} = \left(P \left[\frac{\text{treated cells } OD_{450-650}}{\text{untreated cells } OD_{450-650}} \right] \right) \times 100$$

[0043]

10 Ejemplo 2

El procedimiento del Ejemplo 1 fue repetido, excepto que las células colon26 fueron cambiadas por MKN45 (derivadas del cáncer gástrico humano), NCIH226 (derivadas del cáncer de pulmón humano), y Colo201 (derivadas del cáncer de colon humano). La proporción (%) de CPI fue determinada de una forma similar. La Fig. 2 muestra los resultados.

En el Ejemplo 2, un compuesto de inclusión de ciclodextrina (abreviado como "GGC-CD") de un derivado del colestanol en el cual G en la fórmula (1) es GlcNAc β 1,4-Gal β - (abreviado como "GGC") también fue utilizado. GGC-CD fue producido de una forma similar a el método como el método de producción GC-CD mencionado anteriormente, excepto que el compuesto de colestanol fue cambiado por GGC. La proporción de CPI con respecto a las células de cáncer fue determinado. La Fig. 3 muestra los resultados.

[0044]

Ejemplo 3

25 Efecto de la adición de droga en la inhibición de proliferación de las células de cáncer in vivo

En los siguientes Ejemplos, los ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba.

(1) células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el siguiente día después de la inoculación (día 1), CDDP y/o GC-CD fueron ajustados con solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a una concentración de interés, y el CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 μ L) fueron administrados intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. En el día 19, los ratones fueron diseccionados, y el peso del mesenterio y del epiplón mayor fue medido. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 μ L) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 4 muestra los resultados.

[0045]

(2) células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 1, el día 2, el día 3, el día 6, el día 7, y el día 8, el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 μ L) fue administrado intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. En el día 21, los ratones fueron diseccionados, y el peso del mesenterio y del epiplón mayor fue medido. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 μ L) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 5 muestra los resultados.

[0046]

(3) células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 7, el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a

77

concentraciones de interés, y el CDDP, GC-CD, o CDDP + GC-CD (500 µL) fue administrado intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. En el día 18, los ratones fueron diseccionados, y el peso del mesenterio y del epiplón mayor fue medido. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 µL) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 6 muestra los resultados.

[0047]

Ejemplo 4

Efecto anti tumor por la adición de droga

Ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba. Células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). En el día 2 y/o el día 3, el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP (una vez, en el día 2), GC-CD (dos veces, en los días 2 y 3), o CDDP (una vez, en el día 2) + GC-CD (dos veces, en los días 2 y 3) (500 µL) fue administrado intraperitonealmente a los ratones, seguido por reproducción. La duración de supervivencia (en días) fue contada hasta el día 43. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (500 µL) les fue administrada (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 7 muestra los resultados.

[0048]

Ejemplo 5

Efecto anti tumor por la adición de droga

Ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba. Células colon26 (1×10^4 células/ratón) fueron inoculadas subcutáneamente a los ratones (día 0). Después de la confirmación que el tamaño del tumor había alcanzado unos 4 mm (entre el día 7

a el día 10 después de inoculación), el CDDP y/o GC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GGC-CD, o CDDP + GGC-CD (200 μ L) fue administrado a los ratones a través de la vena de la cola, seguido por reproducción. El cambio en el tamaño del tumor dependiente del tiempo fue monitoreado hasta el día 21, y el correspondiente volumen del tumor fue determinado. Al grupo de control, sólo una solución salina fisiológica (200 μ L) les fue administrada (n=7; 7 ratones/grupo).

La Fig. 8 muestra los resultados.

[0049]

10 Ejemplo 6

Efecto de inhibición de metástasis del cáncer por la adición de droga

Ratones Balb/c (de seis semanas de edad, y sexo femenino) fueron utilizados como animales de prueba. Células colon26 (5×10^4 células/ratón) fueron inoculadas intraperitonealmente a los ratones (día 0). Inmediatamente después de la inoculación, el CDDP y/o GC-CD o GGC-CD fue ajustado con una solución salina fisiológica (solución salina normal Otsuka) a concentraciones de interés, y el CDDP, GC-CD (o GGC-CD), o CDDP + GC-CD (o GGC-CD) (200 μ L) fue administrado a los ratones a través de la vena caudal, seguido por reproducción. En el día 14, los ratones fueron diseccionados, y los nódulos de tumor en los pulmones fueron contados. Al grupo de control, no les fue administrada ninguna sustancia (n=10; 10 ratones/grupo).

La Fig. 9 muestra los resultados.

[0050]

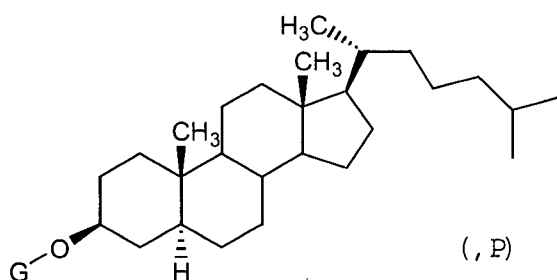
Como se describió anteriormente, través del empleo, en combinación, del deriva de colestanol de la presente inversión o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer, la proliferación de varias células cancerígenas es fuertemente inhibida, y al efecto sinérgico y/o el efecto de

la acción potenciante anti tumor de un agente contra cáncer conocido puede ser obtenida.

Lo que se Reivindica es:

5

1. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer que comprende, en combinación, un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



10 (en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y un agente contra el cáncer.

2. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1, en donde, en la fórmula (1), G es GlcNAc-Gal- or GlcNAc-.

15 3. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el agente contra el cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo consistente de un agente contra el cáncer taxano, un agente contra el cáncer de complejo de platino, un compuesto de pemetrexed, y fluorouracilo.

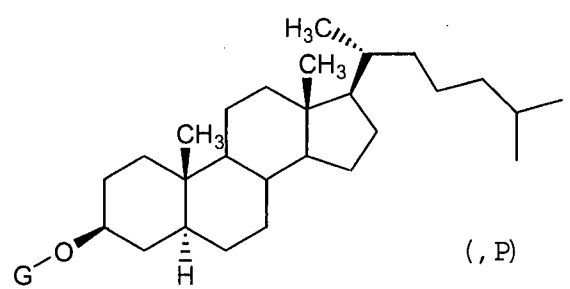
20 4. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el agente contra cáncer es una o más especies seleccionadas del grupo consistente de Paclitaxel, Docetaxcel, Alimta, 5-FU, Cisplatino y Oxaliplatino.

5. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es un agente de compuesto.

6. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que es en la forma de un kit que incluye una droga
5 que contiene un derivado del colestanol y una droga que contiene un agente contra el cáncer.

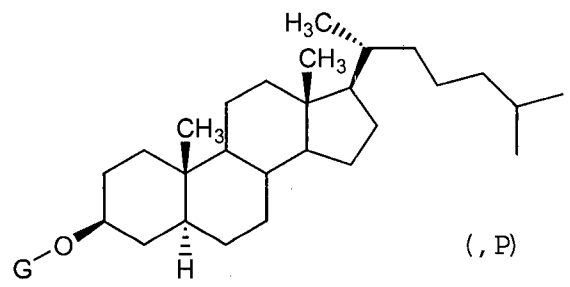
7. Un agente quimioterapéutico contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la droga que contiene un derivado del colestanol es una formulación liposomal.

10 8. El uso, en combinación, de un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-,
15 o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer, para producir un agente quimioterapéutico contra el cáncer.

9. Una quimioterapia contra el cáncer, caracterizada comprender la administración, en combinación, de un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



(en donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y un agente contra el cáncer, a un paciente en necesidad de los mismos.

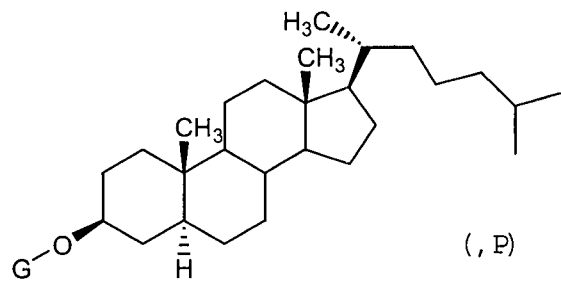
- 5 10. Una quimioterapia contra el cáncer de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el derivado del colestanol o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo y el agente contra el cáncer son administrados a un paciente en necesidad de los mismos simultáneamente, o separadamente e intermitentemente.

Resumen

5

La inversión provee un agente quimioterapéutico contra el cáncer que tiene menos efectos secundarios y excelente eficacia.

El agente quimioterapéutico contra el cáncer de la invención incluye un derivado del colestanol representado por la fórmula (1):



10

(En donde G representa GlcNAc-Gal-, GlcNAc-Gal-Glc-, Fuc-Gal-, Gal-Glc-, Gal-, o GlcNAc-) o un compuesto de inclusión de ciclodextrina del mismo, y un agente contra el cáncer.

Fig. 1

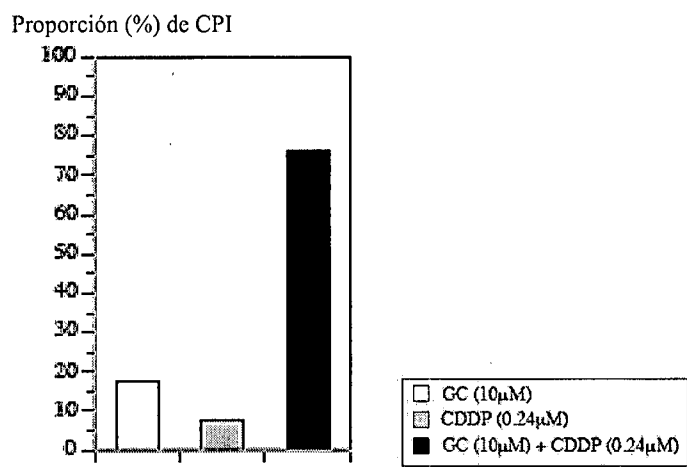


Fig. 2

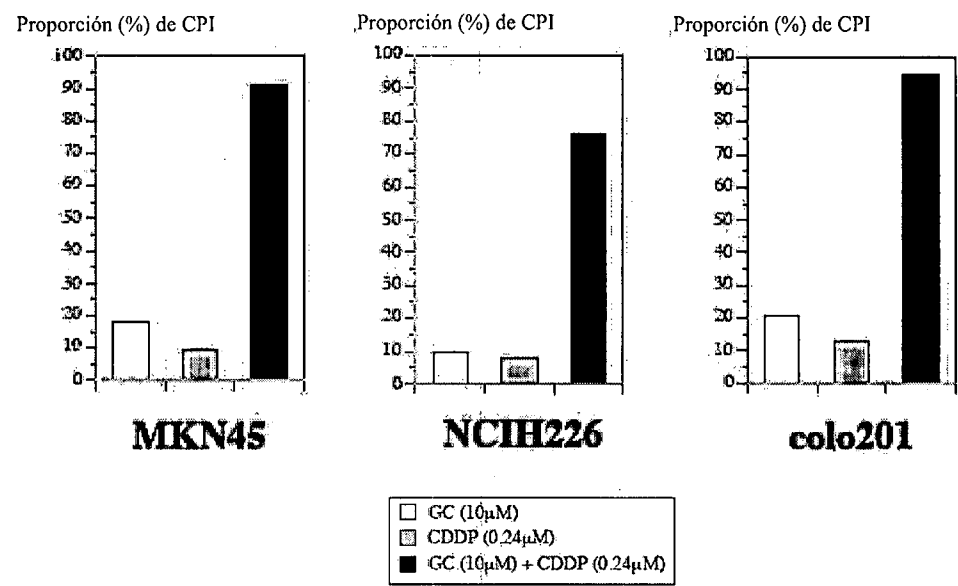


Fig. 3

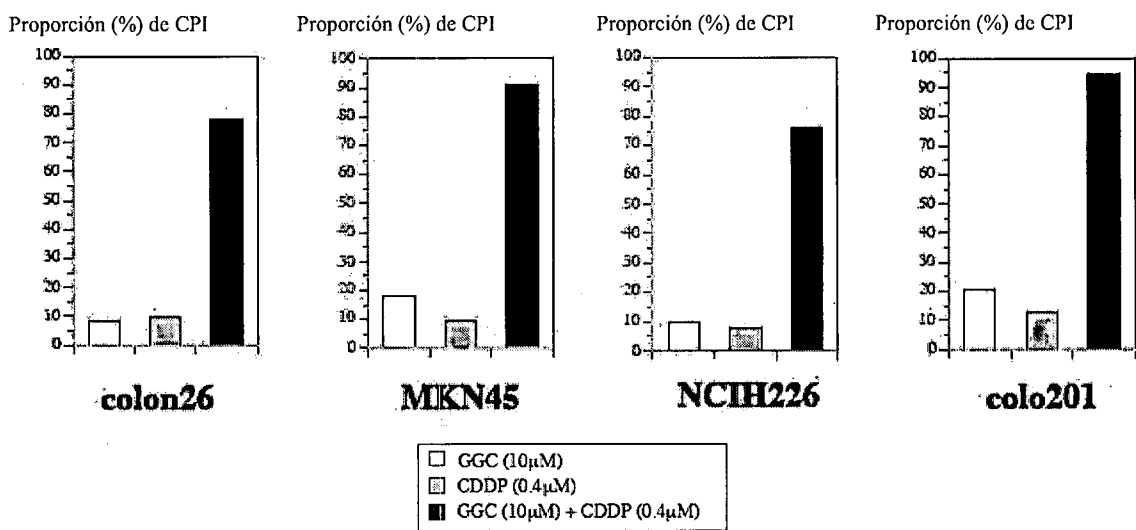


Fig. 4

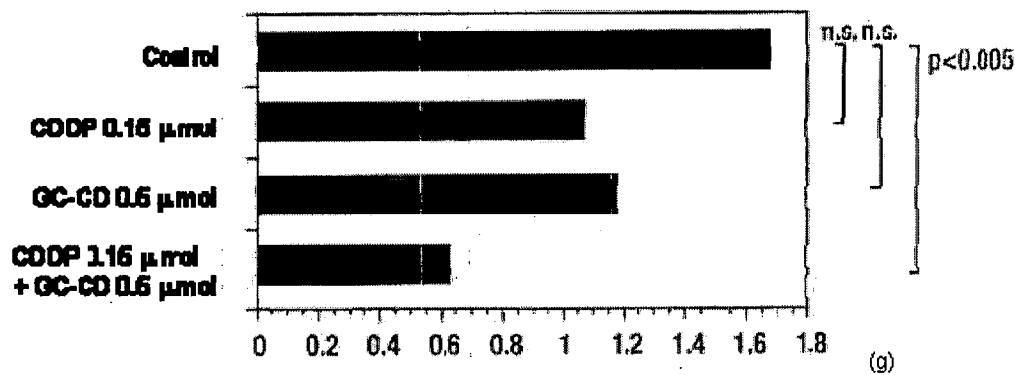


Fig. 5

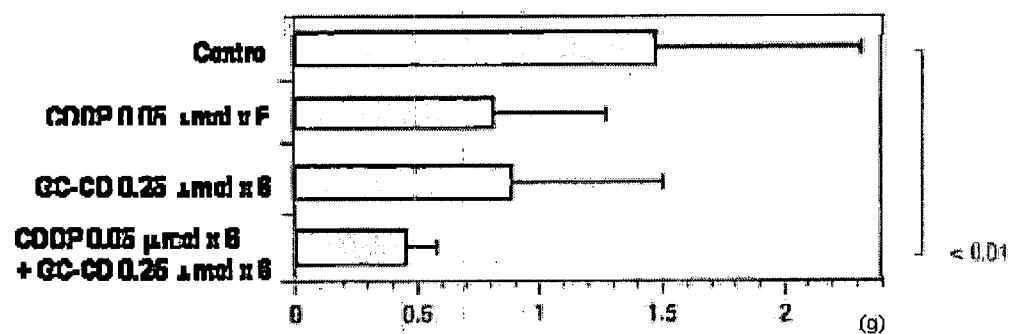


Fig. 6

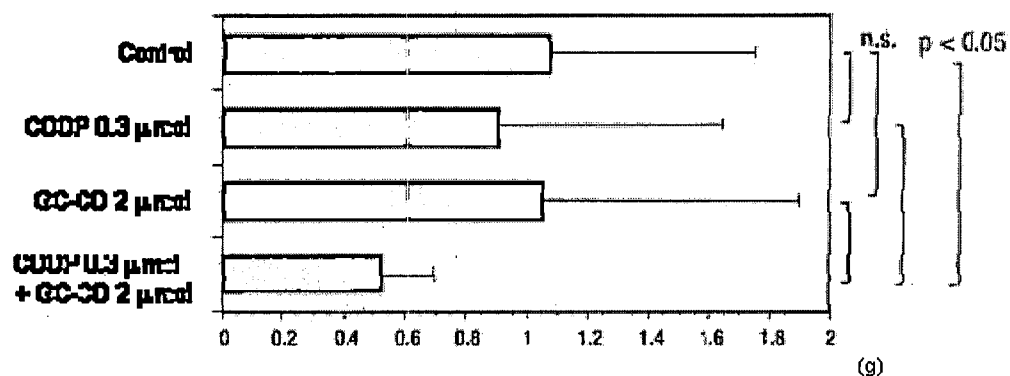


Fig. 7

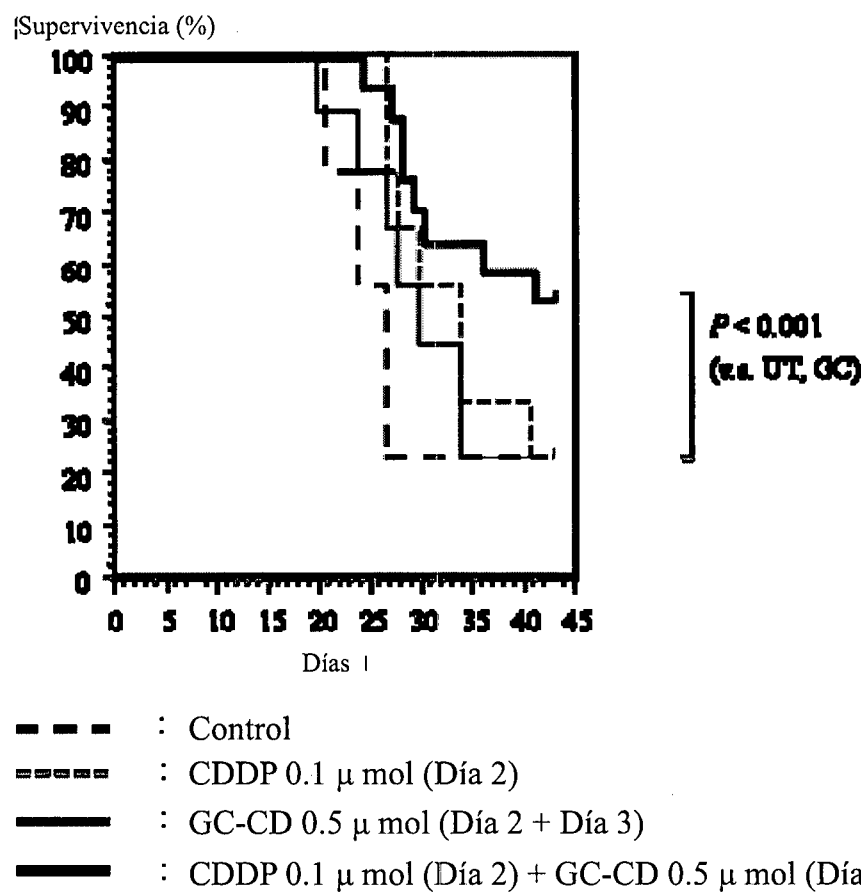


Fig. 8

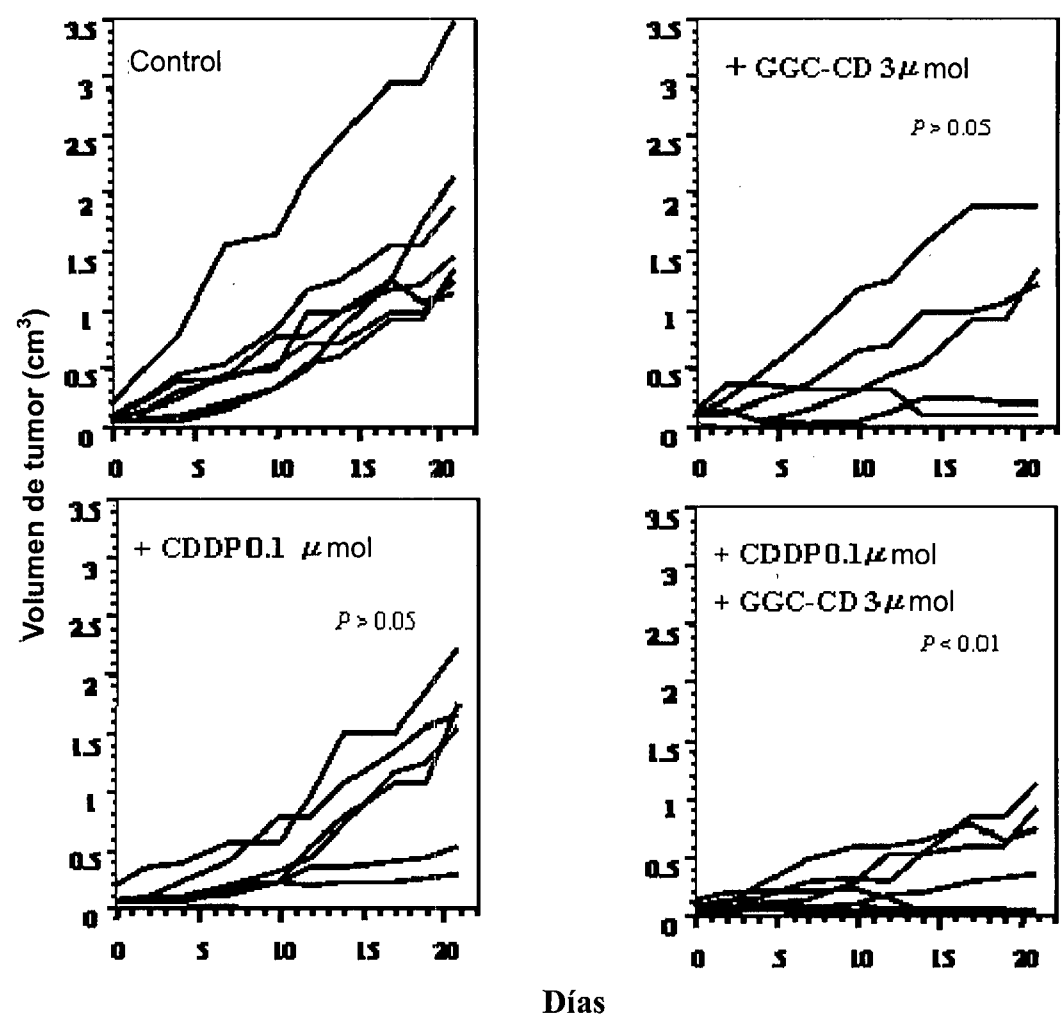
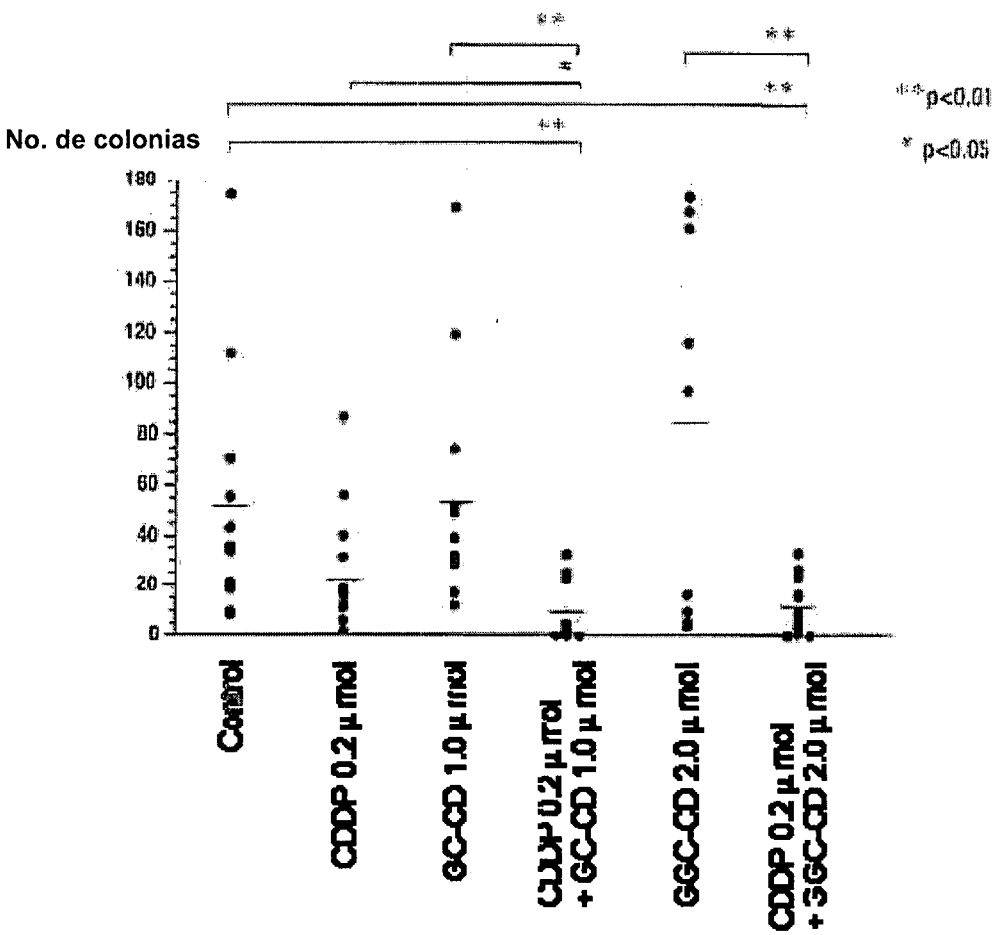


Fig. 9



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/000985

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/704(2006.01)i, A61K31/282(2006.01)i, A61K31/337(2006.01)i,
A61K31/7072(2006.01)i, A61K33/24(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07J9/00(2006.01)i

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)

A61K31/704, A61K31/282, A61K31/337, A61K31/7072, A61K33/24, A61K45/00,
A61P35/00, A61P43/00, C07J9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2000-191685 A (Japan Immuno Research Laboratories Co., Ltd.), 11 July, 2000 (11.07.00), Full text (Family: none)	1-8
Y	JP 11-060592 A (Japan Immuno Research Laboratories Co., Ltd.), 02 March, 1999 (02.03.99), Full text (Family: none)	1-8
Y	WO 2005/07172 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 January, 2005 (27.01.05), Full text & US 2006/0193903 A1 & EP 1647277 A1	1-8

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

☐ See patent family annex.

* 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
23 March, 2009 (23.03.09)

Date of mailing of the international search report
31 March, 2009 (31.03.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

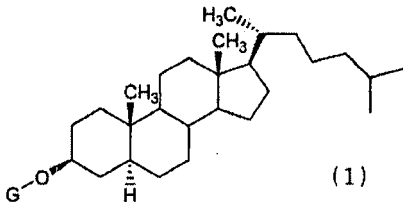
International application No.
PCT/JP2009/000985

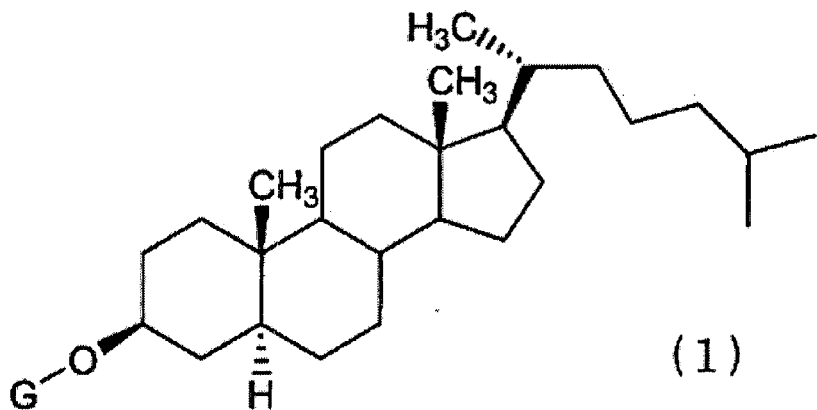
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/026869 A1 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 08 March, 2007 (08.03.07), Full text & EP 1921086 A1 & CA 2621377 A	1-8
Y	WO 2005/118071 A2 (Nycomed GmbH), 15 December, 2005 (15.12.05), Pages 153, 154 & JP 2008-500993 A & US 2007/0244112 A1 & EP 1753512 A	1-8

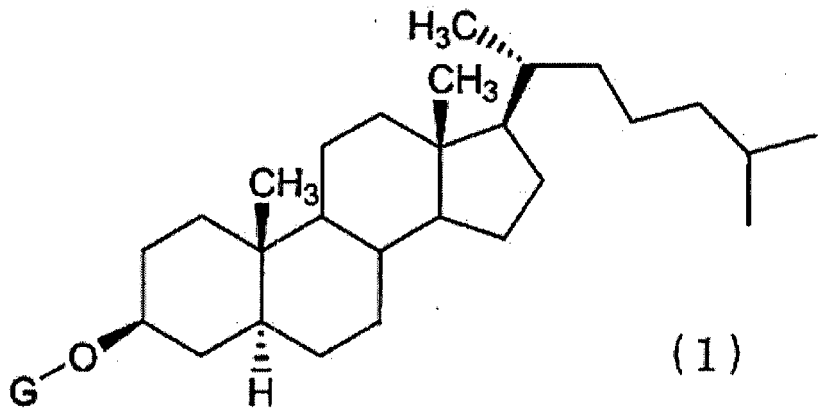
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2009/000985

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons: 1. ☒ Claims Nos.: 9, 10 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: <u>Claims 9 and 10 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.</u> 2. ☐ Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box No. III	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: 1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark on Protest	the ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee. ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.







95

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 75,742
FECHA : SEPTIEMBRE 13 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-123058- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 11:06:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	156794820	13/09/2010	45,370,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SDN: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

010: J7862 - 841 - 001-5

96



No. 10-123058- -00000-0000

Fecha: 2010-10-05 11:06:35 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 95

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐ Indicación que se solicita una PCT

☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION GUNMA UNIVERSITY

REFERENCIA	Radicación No.	10 123058
	Solicitud internacional	PCT/JP2009/000985
	Fecha inicio fase nacional	05/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

1408,7

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. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

29 OCT. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11