

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE Nº

03-899905

54 TÍTULO LA EPETROPOMETINA MEJORA LA TOXICIDAD INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA
IN VIVO

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL AOIN 37/18

71 SOLICITANTE WEST CAROLINA UNIVERSITY

DOMICILIO GREENVILLE, ESTADO DE CAROLINA DEL NORTE, E.U.A.

74 APODERADO GERMAN CASTILLO GUAL

22 BOGOTÁ, D. C. _____

GF

PETITORIO



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 089905 00



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 43069905 00000000
Fecha (AÑO): 2003-10-08 16:47:00 Folios: 16
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EAST CAROLINA UNIVERSITY

Dirección: 210 Splman Building

Nacionalidad o domicilio: Greenville, Estado de
Carolina del Norte, E.U.A.

Lugar de Constitución: E.U.A.

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT

C.E. ☐

Otro

Número Cual

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 7480 Fax: 285 9287

E-mail: info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT

C.E. ☐

OTRO



Cual

Número 17017.871 TP 2.978

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: George Sigounas; Paul Mehlhop

Dirección: 313 Queen Ann Road / 587 Tobard Road

Nacionalidad o Domicilio: Greenville / Winterville, Estado de Carolina del Norte, E.U.A.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/11081Fecha: Abril 8, 2002Publicación Internacional No. WO 02/080878Fecha: Octubre 17, 2002

6

Título (54)

LA ERITROPOYETINA MEJORA LA TOXICIDAD INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA
IN VIVO

7

Clasificación Internacional (51) A01N 37/18

8

Prioridad

Si



No

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha

Abril 8, 2001

(31) Número de Solicitud

60/282,821

9

Comprobante de pago N°:

Fecha:

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

✓

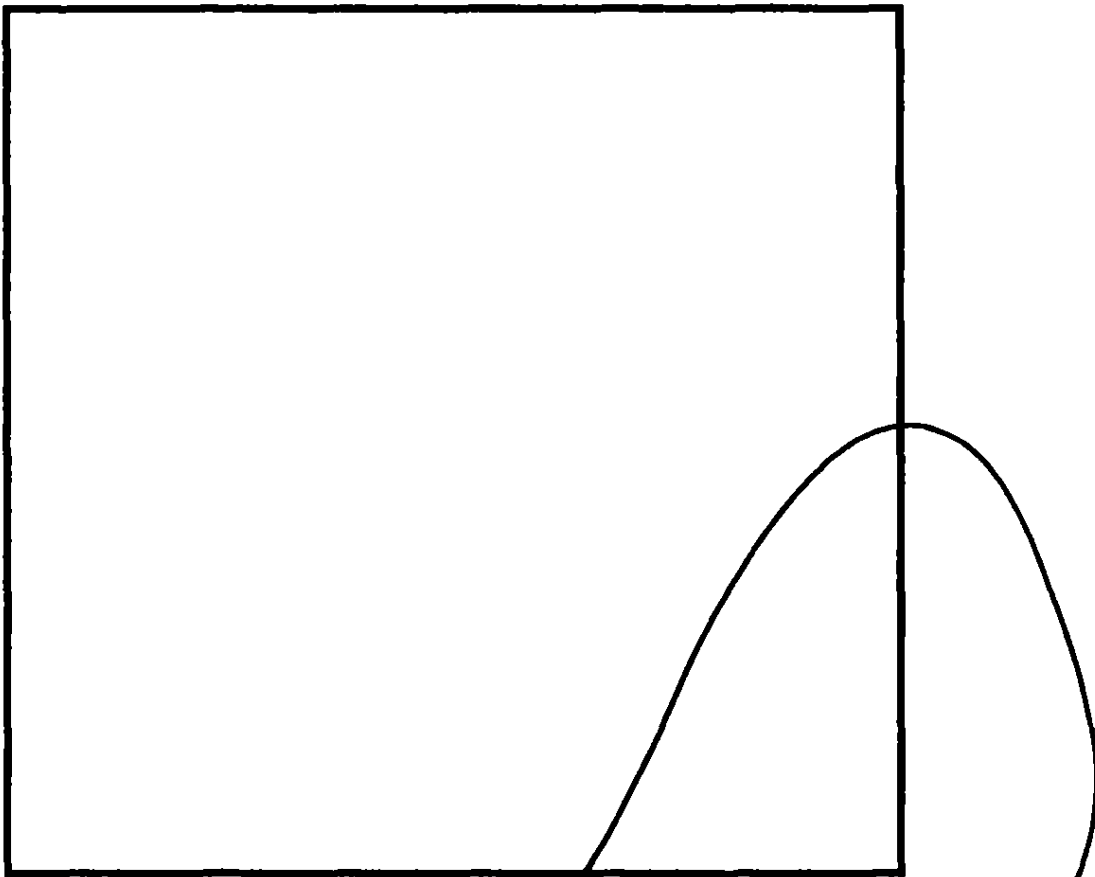
10

ANEXOS

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

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicitud de concesión de patente.

INVENTOR: GERMAN GASTELIGORAU

FECHA: 17/01/2011

CC: 17012671

BOGOTÁ

I.P. No. 287

del C.E.

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

3

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03089905 00000000 Folios: 16
Fecha (AMD): 2003-10-08 16:47:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 73,620
FECHA : OCTUBRE 8 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	17002920	08/10/2003	16,068,000.00

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

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

LA ERITROPOYETINA MEJORA LA TOXICIDAD INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA *IN VIVO*

Solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional identificada con el número de serie 60/282.621 presentada el 9 de abril de 2001, cuyas enseñanzas se incorporan a la presente mediante referencia en su integridad.

Campo de la Invención

La presente invención tiene que ver con métodos para reducir la citotoxicidad orgánica, como es el caso de la toxicidad pulmonar, en un sujeto al cual se le está administrando un agente citotóxico que puede ser un agente antineoplásico.

Antecedentes de la Invención

La eritropoyetina (EPO) es una glucoproteína producida por el riñón, y es la principal hormona responsable de la estimulación de la producción de los glóbulos rojos (eritrogénesis). La EPO estimula la división y la diferenciación de las células progenitoras de la línea roja en la médula ósea. Los niveles plasmáticos normales de eritropoyetina varían entre 0,01 y 0,03 U/ml, y pueden aumentar hasta 100 a 1000 veces durante la hipoxia o la anemia, Graber y Krantz, *Ann. Rev. Med.* 29:51 (1978), Eschbach y Adamson, *Kidney Intl.* 28:1 (1985). La eritropoyetina humana recombinante (rHuEpo, o epoetin alfa) está disponible comercialmente como Epogen® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) y como Procrit® (Ortho Biotech Inc., Raritan, NJ). La EPO a menudo se usa para incrementar el hematocrito en pacientes de cáncer que sufren de anemia causada bien sea por su enfermedad o por el tratamiento de la misma con fármacos para quimioterapia. La EPO está indicada para el tratamiento de la anemia, incluidas las anemias que se asocian con la quimioterapia del cáncer, la insuficiencia renal crónica, las enfermedades malignas, las formas juvenil y adulta de la artritis reumatoidea, los trastornos de la síntesis de hemoglobina, la prematuridad y el tratamiento con zidovudina de la infección por VIH.

La fibrosis pulmonar es la manifestación más frecuente de la toxicidad pulmonar que se observa como efecto secundario de la quimioterapia. La fibrosis pulmonar es el depósito patológico de fibrina polimerizada en los espacios del intersticio pulmonar. Su fisiopatología exacta no se ha dilucidado por completo, pero suele verse en el contexto de la inflamación crónica que resulta de la exposición a agentes exógenos. Si bien el daño pulmonar se ha asociado con numerosos agentes antineoplásicos, la bleomicina, las nitrosoureas, la mitomicina, el busulfán, el ara-C, la interleucina 2 y el metotrexato son los agentes quimioterapéuticos que con mayor frecuencia se asocian con toxicidad pulmonar. Así las cosas, existe la necesidad de contar con nuevas formas de reducir la toxicidad que se asocia con la administración de un agente citotóxico.

Resumen de la Invención

Según las versiones preferidas de la presente invención, la presente invención corresponde a un método para reducir la toxicidad que sufren los órganos de los sujetos a quienes se les está administrando un agente citotóxico, el cual método comprende la administración concomitante de eritropoyetina (EPO, el "agente activo") con el agente citotóxico, administrando la EPO en una cantidad eficiente para reducir la toxicidad orgánica causada por el agente citotóxico. El agente citotóxico por lo general se administra en la cantidad pretendida para alcanzar su efecto terapéutico, o sea la cantidad antineoplásica de un agente antineoplásico.

Conforme a versiones de la presente invención, los órganos que van a ser tratados o protegidos por medio de los métodos de la presente invención incluyen hígado, riñón y pulmón, prefiriendo de manera particular al pulmón.

Conforme a otras versiones de la presente invención, el agente antineoplásico es un fármaco que es citotóxico para los pulmones del sujeto que lo recibe.

Conforme a versiones particulares de la invención, el agente antineoplásico es un antibiótico, una nitrosourea, un alquilo sulfonato, un análogo de la citodina, un alcaloide de la vinca, una epipodofilotoxina, una interleucina, un análogo del ácido fólico, o una combinación de los anteriores.

Conforme a otras versiones de la presente invención, la presente invención incluye el uso de un agente activo como el arriba descrito para la manufactura de un medicamento para llevar a cabo el método que se describió arriba.

Las versiones que se expresaron arriba y otras versiones y aspectos de la presente invención se explican en mayor detalle en las ilustraciones que se acompañan y en la especificación que aparece más adelante.

Breve descripción de las gráficas

La Figura 1 ilustra el efecto de la EPO y la bleomicina sobre la función pulmonar después de dos semanas de tratamiento; y

La Figura 2 ilustra el efecto de la EPO y la bleomicina sobre la función pulmonar después de cuatro semanas de tratamiento.

Descripción detallada de las versiones preferidas

Los sujetos que van a ser tratados con el método de la presente invención incluyen tanto seres humanos como animales (por ejemplo, perros, gatos, bovinos, caballos), y de preferencia mamíferos.

Según se usa en este contexto, la administración concurrente de al menos un compuesto con al menos un segundo compuesto significa que los compuestos se administran suficientemente cerca en el tiempo para que la presencia del uno altere los efectos biológicos del otro. Los al menos dos compuestos se pueden administrar de manera simultánea o secuencial. La modalidad secuencial permite la administración de compuestos eficaces para reducir la toxicidad inducida por la quimioterapia como tratamiento preventivo antes de la introducción del agente citotóxico o como tratamiento para reducir la toxicidad inducida por la quimioterapia como resultado de la administración previa de al menos un agente citotóxico.

Agentes citotóxicos. Los agentes citotóxicos que se pueden usar en conjunto con la presente invención son, en general, agentes antineoplásicos. Según se usa en este contexto, el término agente antineoplásico o

6

quimioterapéutico se refiere a aquellos agentes que de modo preferencial matan las células neoplásicas o interrumpen el ciclo celular de las células que se encuentran en fase de proliferación rápida, y se usan en la terapéutica para prevenir o reducir el crecimiento de las células neoplásicas. Según se usa en este contexto, la quimioterapia incluye el tratamiento con un agente quimioterapéutico único o con una combinación de agentes. En un sujeto que necesita el tratamiento, la quimioterapia se puede combinar con el tratamiento quirúrgico o con radioterapia, o con otras modalidades de tratamiento antineoplásico.

Los agentes antineoplásicos incluyen a aquellos que son conocidos generalmente para las personas versadas en la técnica. Algunos ejemplos de agentes antineoplásicos son, pero sin limitaciones, alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antibióticos del tipo de las antraciclinas, actinomicina-D, plicamicina, puromicina, gramicidina-D, paquitaxel (Taxol®, Bristol Myers Squibb), colchicina, citocalasina B, emetina, maytansina, amsacrina (o mAMSA) y las nitrosoureas. La clase de los alcaloides de la vinca está descrita en el libro de texto de farmacología Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 1277-1280 (7ª ed. 1985) (en lo sucesivo "Goodman y Gilman"). Algunos ejemplos de los alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitaciones, vincristina, vinblastina y vindesina. La clase de las epipodofilotoxinas está descrita en Goodman y Gilman, *supra* en las páginas 1280-1281. Algunos ejemplos de las epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitaciones, etopósido, etopósido ortoquinona, y tenipósido. La clase de los antibióticos de tipo de las antraciclinas se describe en Goodman y Gilman, *supra* en las páginas 1283-1285. Algunos ejemplos de las antraciclinas incluyen, pero sin limitaciones, daunorubicina, doxorubicina, mitoxantrona y bisantreno. La actinomicina-D, también llamada Dactinomicina, se describe en Goodman y Gilman, *supra* en las páginas 1281-1283. La plicamicina, también llamada mitramicina, está descrita en Goodman y Gilman, *supra* en las páginas 1287-1288. Las nitrosoureas incluyen, pero sin limitaciones, lomustina [CCNU] (CeeNU®, Bristol Myers Squibb), carmustina [BCNU] (BiCNU®, Bristol Myers Squibb), semustina [metil-CCNU] y estreptozotocina.

Otros agentes quimioterapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitaciones, cisplatino (Platinol®, Bristol Myers Squibb), carboplatino (Paraplatin®, Bristol Myers Squibb), mitomicina (Mutamycin®, Bristol Myers Squibb), altretamina (Hexalen®, U.S. Bioscience, Inc.), ciclofosfamida (Cytosan®, Bristol Myers Squibb), busulfán (Myleran®, GlaxoSmithKline), citarabina, como ara-C, interleucina 2 y metotrexate.

Los métodos de administración de los fármacos de quimioterapia varían dependiendo del agente específico utilizado, como lo sabe bien la persona versada en la técnica. Dependiendo del agente empleado, los agentes quimioterapéuticos se pueden administrar, por ejemplo, inyectados (por vía intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, intratecal, intratumoral, intrapleural) o por vía oral.

Eritropoyetina. Como se usa en este contexto, la eritropoyetina humana (EPO) se refiere tanto a la glucoproteína eritropoyetina tal como se sintetiza naturalmente en los seres humanos así como en la forma de eritropoyetina humana recombinante (rHuEpo, o epoetin alfa, disponible comercialmente como Epogen® (Amgen Inc., Thousand Oaks, CA) y como Procrit® (Ortho Biotech Inc., Raritan, NJ). Los análogos peptídicos de la EPO también se pueden usar en los métodos de la presente invención. Según se usa en este contexto, los análogos peptídicos son aquellos compuestos, los cuales, a pesar de no tener

2X

secuencias de aminoácidos idénticas a las de la EPO, sí poseen una estructura tridimensional similar. En las moléculas proteínicas que interactúan con el receptor, la interacción tiene lugar en los sitios accesibles de la superficie en una molécula tridimensional estable. Al organizar los residuos críticos de enlace en una conformación apropiada, se pueden diseñar y sintetizar péptidos que imitan las características esenciales de la superficie de las regiones con las cuales se enlaza la EPO de conformidad con las técnicas conocidas. Una molécula que tiene una región de superficie que esencialmente posee la misma topología molecular de la superficie a la cual se enlaza la EPO será capaz de simular la interacción de la EPO con el receptor de la EPO. Los métodos para determinar la estructura tridimensional de los péptidos y los análogos de los mismos son conocidos, y en ocasiones se denominan "técnicas racionales de diseño de fármacos". Véase, *por ejemplo*, patente estadounidense No. 4.833.092 otorgada a Geysen; patente estadounidense No. 4.859.765 otorgada a Nestor; patente estadounidense No. 4.853.871 otorgada a Pantoliano; patente estadounidense No. 4.853.857 otorgada a Blalock (los solicitantes pretenden específicamente que las enseñanzas de todas las patentes estadounidenses precitadas sean incorporadas a la presente mediante referencia en su integridad).

Los péptidos que simulan la actividad biológica de la eritropoyetina (ligandos peptídicos del receptor de la EPO) pueden reemplazar a la EPO en el método de la presente invención. La secuencia de dichos péptidos puede representar fragmentos de la longitud completa de la secuencia proteínica de la EPO, los cuales fragmentos son capaces de fijarse al receptor de la EPO y activarlo. Adicionalmente, los péptidos con secuencias disímiles del de la EPO se pueden usar en el método de la presente invención, de manera que dichos péptidos simulen la actividad biológica de la EPO. Wrighton et al., informaron sobre la identificación y la caracterización de los pequeños péptidos que se ligan y activan al receptor de eritropoyetina en la superficie de las células diana, aunque las secuencias de los péptidos no sean similares a la secuencia primaria de la EPO (Wrighton et al., *Science* 273: 458 (26 de julio de 1996)). Estos péptidos agonistas están representados por un péptido cíclico de 14 aminoácidos enlazados mediante puentes disulfuro con una secuencia mínima de consenso identificada. La estructura de un complejo de uno de estos péptidos que simula al receptor de eritropoyetina ya ha sido descrita por Livnah et al., *Science* 273: 464 (26 de julio de 1996).

La EPO empleada conforme a los métodos de la presente invención puede ser administrada a través de cualquier medio apropiado para el efecto, como será aparente para una persona versada en la técnica. La EPO se puede administrar de manera sistémica (por ejemplo, por vía intravenosa) o local (por ejemplo, inyectada dentro de un tumor, dentro del tejido que rodea inmediatamente a un tumor o dentro de un compartimiento anatómico que contiene un tumor). Cuando un agente quimioterapéutico se administra de manera sistémica, por ejemplo, se puede administrar una cantidad de EPO protectora del endotelio de manera sistémica en inyección intravenosa.

La dosis y la oportunidad de administración de la EPO usada en conjunto con un agente quimioterapéutico dependerá de manera similar del efecto deseado. Los inventores han descubierto que, dependiendo de la oportunidad de la administración de la EPO (simultánea, previa o posterior a la administración del agente quimioterapéutico), y de la dosis de la EPO, la EPO bien sea protege al endotelio de los efectos inhibidores del crecimiento de los agentes quimioterapéuticos, o bien refuerza la inhibición del crecimiento que se

observa con los agentes quimioterapéuticos. Para la persona versada en la técnica será aparente la manera de determinar mediante las técnicas habituales de experimentación, la dosis y la oportunidad de la administración de la EPO en conjunto con un agente quimioterapéutico en particular para alcanzar el efecto deseado.

Todavía no se ha determinado la cantidad máxima de EPO que se puede administrar en dosis únicas o múltiples. Se han administrado dosis hasta de 1500 U/kg durante 3 a 4 semanas sin que hayan aparecido efectos tóxicos debidos a la EPO misma. Eschbach et al., en su texto Prevention of Chronic Uremia (Friedman et al., Eds.), Field and Wood Inc., Filadelfia, pp. 148-155 (1989). Las dosis apropiadas pueden variar desde 1, 10 o 100 unidades por kilogramo (U/kg) hasta cerca de 200, 1000 o 2000 U/kg.

Presentaciones farmacéuticas. Los compuestos activos descritos arriba se pueden formular para ser administrados en un vehículo farmacéutico de conformidad con las técnicas conocidas. Véase, por ejemplo, Remington *The Science And Practice of Pharmacy* (9a ed. 1995). En la manufactura de una presentación farmacéutica conforme a la presente invención, el compuesto activo (incluidas las sales farmacéuticamente aceptables del mismo) típicamente está mezclado con, entre otros, un vehículo aceptable. El vehículo deberá, por supuesto, ser aceptable en el sentido de ser compatible con cualquiera de los demás ingredientes de la formulación y no deberá ser nocivo para el paciente. El vehículo puede ser un sólido o un líquido, o ambos, y preferiblemente se formula con el compuesto a manera de formulación para dosis unitarias, por ejemplo, una tableta, la cual puede contener desde 0,01 o 0,5% hasta 95% o 99% por peso del compuesto activo. Uno o más compuestos activos pueden incorporarse en las formulaciones de la invención, la cual se puede preparar por medio de cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas que consisten esencialmente en mezclar los componentes, incluyendo como opción uno o más ingredientes accesorios.

Las presentaciones de la invención incluyen aquellas apropiadas para la administración oral, rectal, tópica, bucal (por ejemplo, sublingual), vaginal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa), tópica (por ejemplo, en superficies mucosas o cutáneas) y transdérmica, aunque la ruta más apropiada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y la gravedad de afección que se está tratando y del compuesto activo en particular que se esté utilizando.

Las formulaciones apropiadas para administración oral se pueden presentar en unidades separadas como cápsulas, grageas, pastillas o tabletas, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del compuesto activo, en forma de polvo o de gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. Dichas presentaciones pueden prepararse por medio de cualquier método apropiado de farmacia que incluye el paso de reunir en asociación al compuesto activo y al vehículo apropiado (el cual puede contener uno o más ingredientes accesorios según se anotó arriba). En general, las presentaciones de la invención se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima del compuesto activo con un vehículo líquido o sólido finamente dividido, o ambos, y entonces, si es necesario, dando forma a la mezcla resultante. Por ejemplo, se puede preparar una tableta comprimiendo o moldeando un polvo o gránulos que contienen al compuesto activo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en una máquina apropiada para el efecto, el compuesto en una

forma de libre flujo, como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclada con un agente ligante, lubricante, diluyente inerte, surfactante o dispersante. Las tabletas moldeadas se pueden fabricar mediante moldeamiento, en una máquina apropiada para el efecto, del compuesto en polvo humedecido con un ligante inerte líquido.

Las presentaciones de la presente invención apropiadas para administración parenteral comprenden soluciones estériles acuosas y no acuosas del compuesto activo para inyección, las cuales preparaciones de preferencia son isotónicas con la sangre del receptor pretendido. Estas preparaciones pueden contener antioxidantes, amortiguadores, bacteriostáticos y solutos los cuales hacen que la solución sea isotónica con la sangre del receptor pretendido. Las suspensiones estériles acuosas y no acuosas pueden incluir agentes suspensores y espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitarias o de dosis múltiples, por ejemplo, ampollas y frascos sellados, y pueden almacenarse en una condición seca congelada (lío filizada) que sólo precisa de la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua para inyección, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y tabletas estériles del tipo anteriormente descrito. Por ejemplo, en un aspecto de la presente invención, se provee una composición inyectable, estable y estéril que comprende a un compuesto activo o una sal del mismo, en una forma de dosis unitaria en un recipiente sellado. El compuesto o la sal se provee en la forma de un liofilizado que se puede reconstituir con un vehículo apropiado farmacéuticamente aceptable para dar lugar a una composición líquida apropiada para inyectársela a un sujeto. La dosis unitaria típicamente comprende desde cerca de 10 mg hasta cerca de 10 g del compuesto o sal. Cuando el compuesto o sal es sustancialmente insoluble en agua, se puede emplear una cantidad suficiente de un agente emulsionante, el cual sea fisiológicamente aceptable, en cantidad suficiente para emulsionar el compuesto o la sal del mismo en un vehículo acuoso. Uno de estos agentes emulsionantes apropiados es la fosfatidil colina.

Además de los ingredientes activos o sus sales, las composiciones farmacéuticas pueden contener otros aditivos, como aditivos para ajustar el pH. En especial, los agentes útiles para ajustar el pH incluyen, pero sin limitaciones, ácidos como el clorhídrico, bases o amortiguadores como lactato de sodio, acetato de sodio, fosfato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o gluconato de sodio. Además, las composiciones pueden contener preservantes antimicrobianos. Los preservantes antimicrobianos útiles incluyen, pero sin limitaciones, metilparabeno, propilparabeno, y alcohol bencílico. El preservante antimicrobiano típicamente se emplea cuando la formulación se introduce en un frasco diseñado para múltiples dosis. Por supuesto, como está indicado, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser liofilizadas usando las técnicas bien conocidas en el arte.

La presente invención se explica en mayor detalle en los siguientes ejemplos, que no constituyen limitaciones.

EJEMPLO 1

Protocolo de tratamiento

Se trataron hembras de ratones C57B16 con edades entre 7 y 12 semanas y peso aproximado de 20 gramos con dosis variables de EPO sola y en combinación con bleomicina. Los animales se trataron dos veces a la

10

semana con placebo, EPO sola (5-40 µg/ratón, i.p.), bleomicina sola (0,25 – 0,75 µg/ratón, i.p.) o combinación de EPO y bleomicina. Los animales se sometieron a un estímulo graduado con metacolina (0 – 48 mg/ml) a las 2, 4, y 6 semanas. En estos puntos de tiempo, se les midió la función pulmonar usando un plestismógrafo de cuerpo entero (Buxco, Niskeyuna, NY). Se trata de un método no invasivo que usa una cámara de plástico transparente para el animal adaptada con dos pneumotachs y un transductor que hace interfaz con un computador. La resistencia pulmonar y la distensibilidad dinámica se evalúan en un analizador que toma lecturas de presión y flujo en volúmenes pulmonares equivalentes durante la inspiración y la espiración ("Método isovolumétrico"). Los artificios causados por el movimiento del animal o por las respiraciones atípicas (por ejemplo, de olfateo) son ignorados por el análisis del computador usando parámetros que se pueden ajustar según se juzgue apropiado para el volumen corriente y el tiempo de inspiración de cada animal individual. Se ha estudiado el método de la plestismografía de cuerpo entero y se ha encontrado que es un índice válido de la función pulmonar en el ratón (Hamelmann et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 156:3 P(1) 775-76 (1997)).

EJEMPLO 2

Resultados experimentales

Se encontró que la bleomicina disminuye la función pulmonar según se ve reflejado en cambios en la pausa reforzada ("p-ref", una medida sustituta de la resistencia de la vía aérea). Los animales tratados dos veces a la semana durante dos semanas con bleomicina y a los cuales se les sometió a un estímulo graduado con metacolina (0-48 mg/ml) experimentaron un empeoramiento de 2 magnitudes en los valores de p-ref comparados con los animales de control (véase la Figura 1). La EPO administrada en ausencia de bleomicina indujo una ligera mejora de la función pulmonar. Con todo, los ratones tratados con una combinación de bleomicina y etitropoyetina tuvieron una mejora de 60% en la función pulmonar comparados con los ratones tratados solo con bleomicina. Se observó un patrón similar de los valores de p-ref cuando las mediciones de las funciones pulmonares se llevaron a cabo a las cuatro semanas de tratamiento (véase la Figura 2).

Lo anterior sirve para ilustrar la presente invención y no debe interpretarse como una limitación de la misma. La invención se define por medio de las siguientes reivindicaciones, con equivalentes de las reivindicaciones que deben ser incluidas allí.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un método para reducir la citotoxicidad inducida por la quimioterapia en un sujeto al que se le está administrando un agente citotóxico, que comprende administrarle un agente citotóxico de forma concurrente con una cantidad efectiva de eritropoyetina para reducir la toxicidad inducida por la quimioterapia.
2. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual el mencionado agente citotóxico es un agente antineoplásico.
3. El método conforme a la reivindicación 2, en donde el mencionado agente antineoplásico se selecciona de entre un grupo compuesto por un antibiótico, una nitrosourea, un alquilo sulfonato, un análogo de la citodina, un alcaloide de la vinca, una epipodofilotoxina, una interleucina y un análogo del ácido fólico, y combinaciones de los mismos.
4. El método conforme a la reivindicación 2, en el cual el mencionado agente antineoplásico es bleomicina, mitomicina o carmustina y combinaciones de las mismas.
5. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual la mencionada toxicidad inducida por la quimioterapia se selecciona de entre el grupo que consiste en toxicidad pulmonar, toxicidad hepática, toxicidad del sistema nervioso central, y toxicidad renal, y combinaciones de las anteriores.
6. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual la mencionada toxicidad inducida por la quimioterapia es la toxicidad pulmonar.
7. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual la mencionada eritropoyetina se administra en una cantidad que va desde 1 U/kg hasta cerca de 2000 U/kg.
8. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual la mencionada eritropoyetina se administra en una cantidad que va desde 1 U/kg hasta cerca de 200 U/kg.
9. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual el mencionada paso de administración comprende la administración oral, rectal, tópica, bucal, vaginal, parenteral, tópica o transdérmica y combinaciones de las mismas.
10. Un método para reducir la toxicidad pulmonar en un sujeto al cual se le está administrando un agente citotóxico, que comprende administrarle un agente citotóxico de forma concurrente con la eritropoyetina en una cantidad efectiva para reducir la toxicidad pulmonar.
11. El método conforme a la reivindicación 10, en el cual el mencionado agente citotóxico es un agente antineoplásico.
12. El método conforme a la reivindicación 11, en el cual el mencionado agente antineoplásico es citotóxico para los pulmones del sujeto mencionado.

13. El método conforme a la reivindicación 11, en el cual el mencionado agente antineoplásico se selecciona de entre el grupo compuesto por un antibiótico, una nitrosourea, un alquilo sulfonato, un análogo de la citodina, un alcaloide de la vinca, una epipodofilotoxina, una interleucina y un análogo del ácido fólico, y combinaciones de los mismos.
14. El método conforme a la reivindicación 11, en el cual el mencionado agente antineoplásico es bleomicina, mitomicina o carmustina, o combinaciones de las mismas.
15. El método conforme a la reivindicación 10, en el cual la mencionada eritropoyetina se administra en una cantidad que va desde 1 U/kg hasta cerca de 2000 U/kg.
16. El método conforme a la reivindicación 10, en el cual la mencionada eritropoyetina se administra en una cantidad que va desde 1 U/kg hasta cerca de 200 U/kg.
17. El método conforme a la reivindicación 1, en el cual el mencionada paso de administración comprende la administración oral, rectal, tópica, bucal, vaginal, parenteral, tópica o transdérmica y combinaciones de las mismas.

**LA ERITROPOYETINA MEJORA LA TOXICIDAD INDUCIDA POR LA
QUIMIOTERAPIA *IN VIVO***

Resumen

Un método para reducir la toxicidad orgánica de un sujeto al cual se le está administrando un agente citotóxico que comprende la administración concurrente de eritropoyetina (EPO) con el agente citotóxico, la cual EPO se administra en una cantidad efectiva para reducir la toxicidad pulmonar causada por el agente citotóxico.

EFEECTO DE LA EPO Y LA BLEOMICINA SOBRE
LA FUNCION PULMONAR (2 SEMANAS)

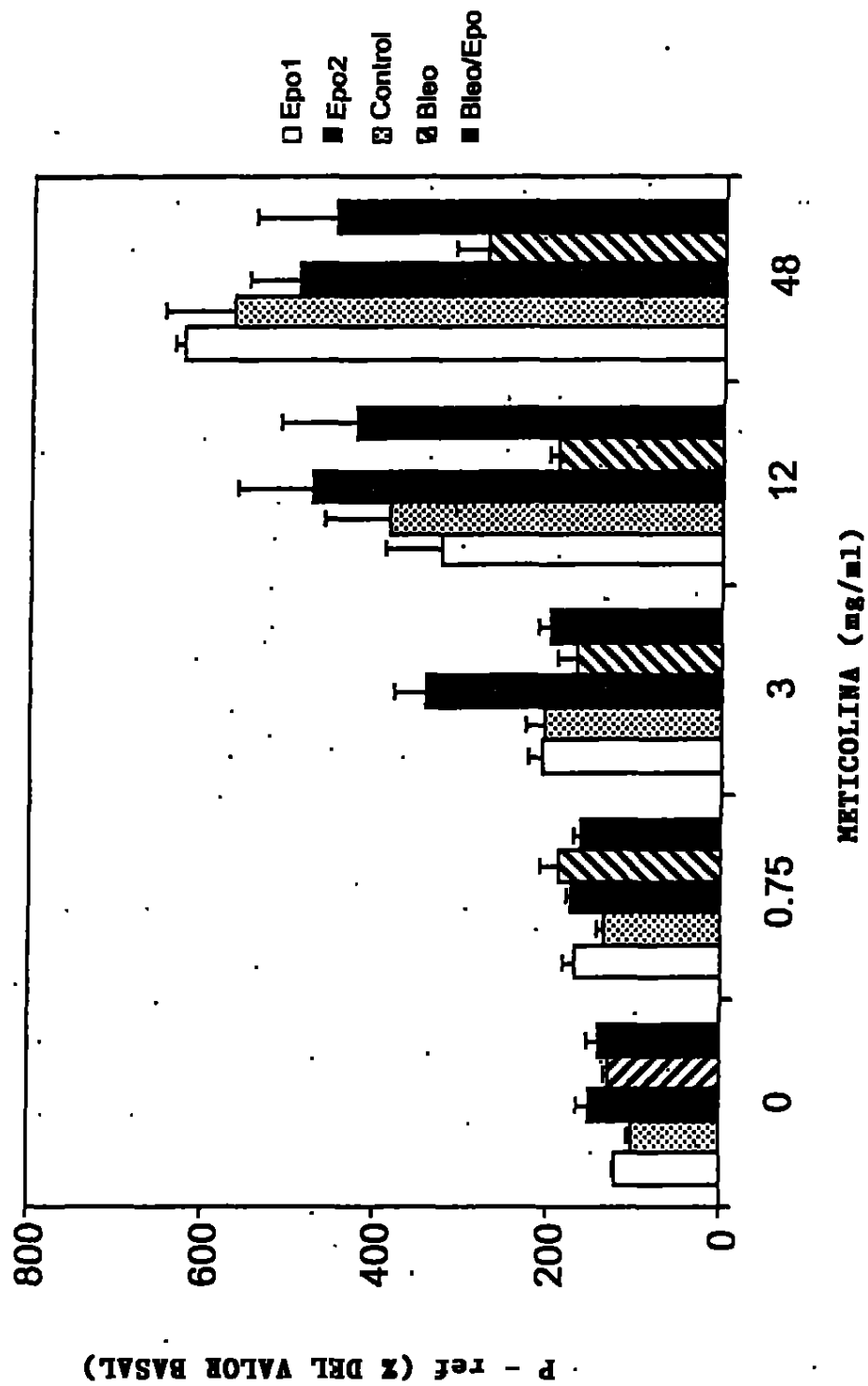


FIGURA 1

EFEECTO DE LA EPO Y LA BLEOMICINA
SOBRE LA FUNCION PULMONAR (4 SEMANAS)

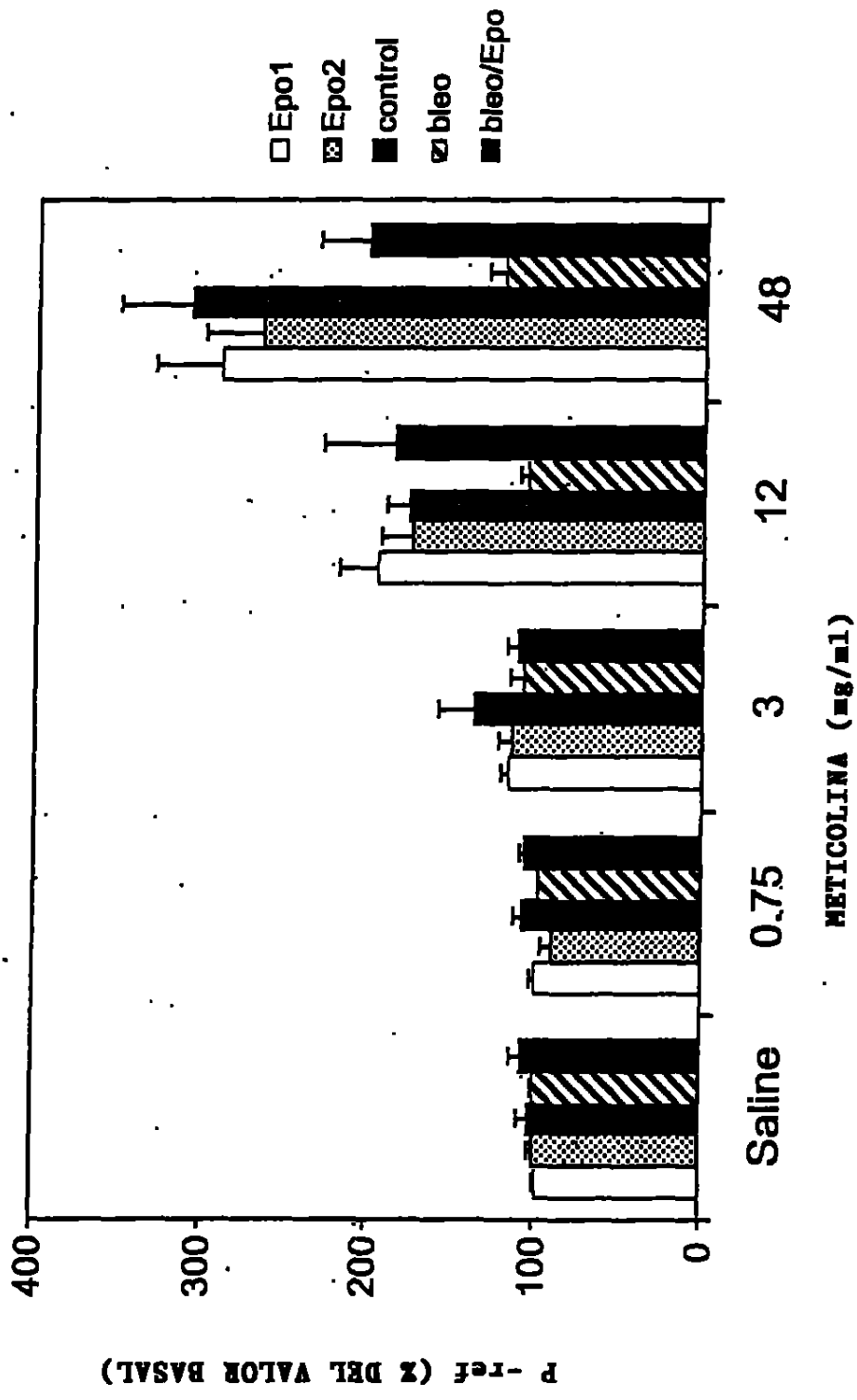


FIGURA 2

20. 17. 16

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	()
- Descripción de la invención.	☒	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()

Firma Responsable:

ANDREA POSSE VECUETA

Fecha:

48 12

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 October 2002 (17.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/080676 A1

- (51) International Patent Classification: A01N 37/18, G01N 33/48, A61K 38/28

(21) International Application Number: PCT/US02/11081

(22) International Filing Date: 8 April 2002 (08.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/282,621 9 April 2001 (09.04.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): EAST CAROLINA UNIVERSITY [US/US]; 210 Spilman Building, Greenville, NC 27838-4353 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventors/Applicants (for US only): SIGOUNAS, George [GR/US]; 313 Queen Anne Road, Greenville, NC 27838 (US). MEHLHOP, Paul [US/US]; 567 Tibard Road, Winterville, NC 28590 (US).

(74) Agent: MYERS BIGEL SIMLEY & SAJOVEC; PO Box 37428, Raleigh, NC 27627 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BR, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published: with international search report before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/080676 A1

(54) Title: ERYTHROPOIETIN AMELIORATES CHEMOTHERAPY-INDUCED TOXICITY IN VIVO

(57) Abstract: A method of reducing organ toxicity in a subject being administered a cytotoxic agent comprising concurrently administering with the cytotoxic agent erythropoietin (EPO), the EPO being administered in an amount effective to reduce pulmonary toxicity caused by the cytotoxic agent.

Extraordinary Publications
Folio 1020



18
201

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
GERMAN CASTILLO GRAU
Apoderado
EAST CAROLINA UNIVERSITY

Oficio N° 10137

ASUNTO:	Radicación N°	03-089905
	Solicitud Internacional	PCT/US02/11081
	Fecha inicio fase nacional	09/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- ☐ La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsecuentes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

27.09.2003

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