

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106896-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones



PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

11-106896

54. TÍTULO

VITAMINA D3 Y ANALOGOS DE LA MISMA PARA ALIVIAR

EFFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS CON LA QUIMIOTERAPIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BERG BIOSYSTEMS, LLC

DOMICILIO

NASHVILLE, TENNESSEE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

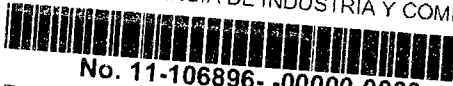
2011, C
27-08-2011



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106896-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

FORMULARIO UNICO 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: BERG BIOSYSTEMS, LLC Sociedad constituida y existente bajo las leyes del Estado de Tennessee, Estados Unidos de América. Dirección: 1845 Elm Hill Pike, Nashville, Tennessee 37210, Estados Unidos de América Domicilio: Nashville, Tennessee, Estados Unidos de América	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 <u>35.456.344</u> T.P <u>23.555</u>	
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Joaquin J. JIMENEZ 621 Southwest, 78th Court, Miami, Florida 33144, Estados Unidos de América 3. Niven Rajin NARAIN 350 Third Street, Suite 2005 Cambridge, Massachusetts 02142, Estados Unidos de América 2. John Patrick MCCOOK 4913 Southern Hills Drive, Frisco, Texas 75034, Estados Unidos de América		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2010/022284</u> Fecha: <u>27 de enero de 2010</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/088304 A1</u> Fecha: <u>05 de agosto de 2010</u>			
6 Título (54) <u>VITAMINA D3 Y ANÁLOGOS DE LA MISMA PARA ALIVIAR EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS CON LA QUIMIOTERAPIA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A61K 031/593</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>US</u> <u>US</u>	(32) Fecha <u>27 de enero de 2009</u> <u>01 de septiembre de 2009</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/147,549</u> <u>61/239,003</u>

2

9	Comprobante de pago No.: <u>11-0078911</u>	Fecha: <u>16 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0073925</u>	Fecha: <u>02 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0076198</u>	Fecha: <u>08 de agosto de 2011</u>
	Comprobante de pago No.: <u>11-0078958</u>	Fecha: <u>16 de agosto de 2011</u>

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.oo.

☒

Comprobante de pago por 14 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$378.000.oo.

☐

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

☐

Poder de la sociedad

☐

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

☐

Declaraciones.

☐

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

☒

Copia de la carátula de la Publicación Internacional WO 2010/088304 A1.

☒

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

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA

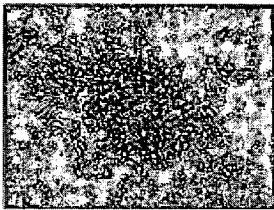


FIG. 1(a)

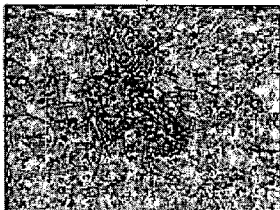


FIG. 1(b)

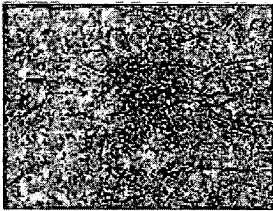


FIG. 1(c)

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

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/088304 A1

Descripción:

Páginas 96 en español

Reivindicaciones: Número (s) 24

Figuras: Número (s) 10

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

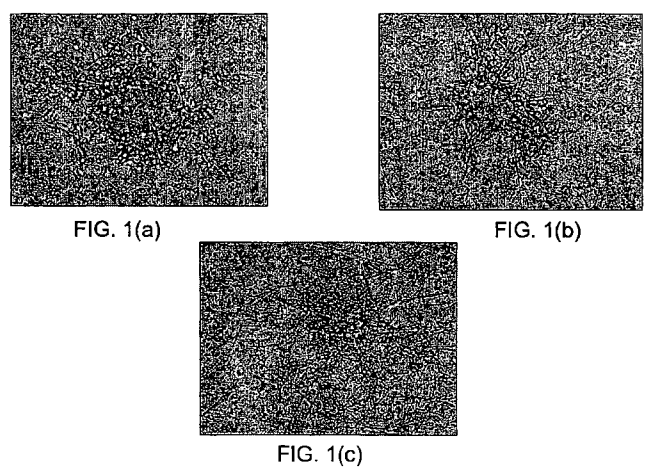
3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificación de la inscripción del cambio de nombre del solicitante
CYTOTECH LABS, LLC por BERG BIOSYSTEMS, LLC

4. ☒ Extracto de publicación.

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

- (51) International Patent Classification:
A61K 31/593 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
A61K 38/18 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 38/19 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2010/022284
- (22) International Filing Date:
27 January 2010 (27.01.2010)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/147,549 27 January 2009 (27.01.2009) US
61/239,003 1 September 2009 (01.09.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): CY-
TOTECH LABS, LLC [US/US]; 1845 Elm Hill Pike,
Nashville, TN 37210 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): JIMENEZ,
Joaquin, J. [US/US]; 621 Southwest, 78th Court, Miami,
FL 33144 (US). MCCOOK, John, Patrick [US/US];
4913 Southern Hills Drive, Frisco, TX 75034 (US).
NARAIN, Niven, Rajin [GY/US]; 350 Third Street,
Suite 2005, Cambridge, MA 02142 (US).
- (74) Agents: HANLEY, Elizabeth, A. et al.; McCarter & En-
glish, LLP, 265 Franklin Street, Boston, MA 02110 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, 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, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (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, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: VITAMIN D3 AND ANALOGS THEREOF FOR ALLEVIATING SIDE EFFECTS ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY



(57) Abstract: The present disclosure relates to the use of vitamin D compounds, such as vitamin D3, or analogs and/or metabolites thereof, to modulate bone marrow progenitors and stromal cells prior to the administration of antineoplastic agents. The methods of the present disclosure may ameliorate myelosuppression by increasing the availability of pluripotent stem cell progenitors, and can be used in combination with standard therapy (e.g. granulocyte stimulating factor) to increase proliferation of myeloid cells and/or improve their mobilization from the bone marrow, thereby diminishing the dose and administration of colony- stimulating factors (CSFs) as well as the recuperation time following chemotherapy.

WO 2010/088304 A1

VITAMINA D3 Y ANÁLOGOS DE LA MISMA PARA ALIVIAR EFECTOS
SECUNDARIOS ASOCIADOS CON LA QUIMIOTERAPIA

Solicitudes relacionadas

5

La presente solicitud reivindica la prioridad de la
Solicitud de Patente provisional estadounidense No.
61/147,549, presentada el 27 de enero de 2009 y la
Solicitud de Patente provisional estadounidense No.
10 61/239,003, presentada el 1° de septiembre de 2009. El
contenido de cada una de las solicitudes precedentes se
incorpora a la presente a modo de referencia en su
totalidad.

15

Campo técnico

La presente descripción establece el uso de
compuestos de vitamina D, como vitamina D3 y análogos de la
misma, con actividad calcémica y no calcémica,
20 administrados en una forma farmacéuticamente aceptable
antes de la administración de fármacos antineoplásicos para
tratar tumores sólidos y/o leucemia.

Antecedentes de la invención

25

Constantemente se crean y prueban composiciones para

7

tratar el cáncer. Por ejemplo, los análogos de vitamina D3 surgieron en el campo del tratamiento contra el cáncer como potentes diferenciadores celulares. Uno de los más utilizados y estudiados, 1,25(OH)₂D3 (calcitriol), ha
5 demostrado inducir la diferenciación solo y en combinación con factores de estimulación de colonias en trastornos mielodisplásicos (MDS). De hecho, se ha desarrollado un método para tratar MDS con 1,25(OH)₂D3 administrando dosis de pulso alto para evitar la hipercalcemia, el efecto
10 secundario más significativo de este análogo.

Un problema de los tratamientos contra el cáncer son los efectos secundarios que acompañan la mayoría de los tratamientos disponibles. Específicamente, las
15 quimioterapias citotóxicas se administran de forma sistémica para eliminar las células cancerosas debido a su tasa proliferativa inusualmente elevada. No obstante, tales regímenes no pueden distinguir entre células normales en su etapa proliferativa y, por lo tanto, todas las células en
20 etapa de crecimiento activo constituyen una diana para los agentes quimioterapéuticos. Como consecuencia, las terapias antineoplásicas ocasionan, de manera inevitable, efectos secundarios graves como mielosupresión inducida por la quimioterapia (CIM), que induce anemia, trombocitopenia y
25 neutropenia, las cuales llevan a fatiga, mayor hemorragia y un mayor riesgo de infecciones graves.

8

Por consiguiente, resulta deseable proporcionar métodos para disminuir y/o aliviar los efectos secundarios de agentes quimioterapéuticos que padecen los sujetos en
5 tratamiento quimioterapéutico.

Breve descripción de la invención

La presente invención proporciona métodos para
10 proteger células madre pluripotentes y células estromales que producen factor de crecimiento de la toxicidad secundaria debido a la administración de quimioterapia. En algunas modalidades, los compuestos de vitamina D, como vitamina D3 y/o sus análogos o metabolitos, incluyendo, a
15 modo no taxativo, calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), se pueden usar para modular los progenitores de médula ósea y las células estromales antes de la administración de agentes antineoplásicos.

20 En algunas modalidades, los compuestos de vitamina D de la invención (por ej., vitamina D3 y/o sus análogos o metabolitos) se pueden administrar de forma tal de evitar la hipercalcemia o la interferencia con tratamientos antineoplásicos.

25

En otras modalidades, las células mieloides de un

9

paciente se pueden analizar antes de la administración del compuesto de vitamina D objeto de la presente (por ej., vitamina D3 y/o sus análogos o metabolitos) para determinar la dosis óptima para la protección, sin provocar un efecto

5 hipercalcémico.

En aun otras modalidades, la invención proporciona métodos para prevenir o disminuir la mielosupresión inducida por la quimioterapia en un sujeto que se trata con

10 un agente quimioterapéutico que induce la mielosupresión, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En otras modalidades, la invención proporciona métodos para prevenir o disminuir el riesgo de trastornos inducidos por la mielosupresión en un sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico que induce la mielosupresión, administrando al sujeto una cantidad eficaz

20 de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para prevenir el agotamiento de neutrófilos en un

25 sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto

10

de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 Breve descripción de los dibujos

A continuación en la presente se describirán diversas modalidades de la presente descripción con referencia a las figuras donde:

10

La Figura 1A es una microfotografía de una colonia de células madre sin tratar que se utilizó como referencia.

La Figura 1B es una microfotografía de una colonia de
15 células madre tratadas solamente con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

La Figura 1C es una microfotografía de una colonia de células madre tratadas con $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ junto con 4-hidroxiperoxicilofosfamida (4-HC).

20

La Figura 2 es una gráfica que mide la viabilidad de células mieloides mediante exclusión con azul de triptano luego de la exposición a diversas dosis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

25 Las Figuras 3(a)-(c) proporcionan gráficas que comparan los conteos absoluto de neutrófilos de ratas

11

tratadas con un primer ciclo de (a) ciclofosfamida y
vehículo (○) o ciclofosfamida y calcitriol (●); (b)
ciclofosfamida más doxorubicina (○) y vehículo o
ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol (●) y (c)
5 ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo (○) o
ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol (●).

Las Figuras 4(a)-(c) proporcionan cuadros que
comparan la cantidad de colonias obtenidas a partir de
10 cultivos de médula ósea en el día 22, durante el primer
ciclo de tratamiento de ratas con (a) control,
ciclofosfamida y vehículo o ciclofosfamida y calcitriol;
(b) control, ciclofosfamida más doxorubicina y vehículo o
ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol y (c) control,
15 ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo o
ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol.

Las Figuras 5(a)-(c) proporcionan cuadros que
comparan la cantidad de colonias obtenidas a partir de
20 cultivos de médula ósea en el día 25, durante el primer
ciclo de tratamiento de ratas con (a) control,
ciclofosfamida y vehículo o ciclofosfamida y calcitriol;
(b) control, ciclofosfamida más doxorubicina y vehículo o
ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol y (c) control,
25 ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo o
ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol.

12

Las Figuras 6(a)-(c) proporcionan cuadros que comparan la cantidad de colonias obtenidas a partir de cultivos de médula ósea en el día 32, durante el primer
5 ciclo de tratamiento de ratas con (a) control, ciclofosfamida y vehículo o ciclofosfamida y calcitriol; (b) control, ciclofosfamida más doxorubicina y vehículo o ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol y (c) control, ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo o
10 ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol.

Las Figuras 7(a)-(c) proporcionan gráficas que comparan los conteos absolutos de neutrófilos de ratas tratadas con un segundo ciclo de (a) ciclofosfamida y
15 vehículo (○) o ciclofosfamida y calcitriol (●); (b) ciclofosfamida más doxorubicina (○) y vehículo o ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol (●) y (c) ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo (○) o ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol (●).

20

Las Figuras 8(a)-(c) proporcionan cuadros que comparan la cantidad de colonias obtenidas a partir de cultivos de médula ósea en el día 49, durante el segundo ciclo de tratamiento de ratas con (a) control,
25 ciclofosfamida y vehículo o ciclofosfamida y calcitriol; (b) control, ciclofosfamida más doxorubicina y vehículo o

ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol y (c) control, ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo o ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol.

5 Las Figuras 9(a)-(c) proporcionan cuadros que comparan la cantidad de colonias obtenidas a partir de cultivos de médula ósea en el día 52, durante el segundo ciclo de tratamiento de ratas con (a) control, ciclofosfamida y vehículo o ciclofosfamida y calcitriol;
10 (b) control, ciclofosfamida más doxorubicina y vehículo o ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol y (c) control, ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo o ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol.

15 Las Figuras 10(a)-(c) proporcionan cuadros que comparan la cantidad de colonias obtenidas a partir de cultivos de médula ósea en el día 60, durante el segundo ciclo de tratamiento de ratas con (a) control, ciclofosfamida y vehículo o ciclofosfamida y calcitriol;
20 (b) control, ciclofosfamida más doxorubicina y vehículo o ciclofosfamida más doxorubicina y calcitriol y (c) control, ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y vehículo o ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y calcitriol.

25 Descripción detallada de la invención

Las células diferenciadas no son susceptibles de quimioterapia por motivos que no están completamente elucidados. Por lo tanto, el mantener un equilibrio entre la cantidad mínima de progenitores necesarios para
5 conservar la vida y la necesidad de erradicar las células malignas a menudo dependen de que el grupo progenitor del paciente pueda soportar el ataque tóxico de la quimioterapia y luego volver a poblar la médula ósea y permitir que los progenitores sean movilizados por
10 diferentes factores de crecimiento. Mantener dicho equilibrio es un desafío que enfrentan la mayoría de los oncólogos y tiene un impacto en el enfoque terapéutico utilizado que lleva, por ejemplo, a menores dosis de quimioterapia, menos ciclos y el uso de terapias
15 coadyuvantes que pueden tener un impacto negativo en el resultado de supervivencia de un paciente.

Tal vez el ejemplo más radical de este fenómeno sea la extirpación de médula ósea, un tratamiento necesario
20 para algunos tipos de leucemia. La extirpación de médula ósea tiene tasas de mortalidad alarmantemente elevadas, en su mayoría debido a efectos secundarios de CIM extrema.

Por consiguiente, un régimen que proteja las células
25 mieloproliferativas normales llevaría a disminuciones considerables tanto en la mortalidad como en la morbilidad

15

en pacientes con diferentes formas de cáncer. A la fecha, los enfoques paliativos, como los protocolos de quimioterapia modificados y el uso de diferentes factores hematopoyéticos están a favor. Una de las principales preocupaciones del uso de un agente protector para modular células normales de la médula ósea es que este puede interferir con agentes antineoplásicos y, por lo tanto, disminuir la posibilidad de remisión del cáncer. Por consiguiente, en la actualidad, la CIM se trata empíricamente disminuyendo las dosis de quimioterapia cuando los conteos de leucocitos son críticos y administrando factores de crecimiento como G-CSF y eritropoyetina (EPO) para contrarrestar la anemia inducida por la quimioterapia. Por ejemplo, la neutropenia (una disminución en el conteo de neutrófilos por debajo de $0.5 \times 10^9/L$) puede mejorarse con G-CSF sintético (factor de estimulación de colonias-granulocitos, por ej., pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim). Este enfoque ha llevado a tiempos de mejora menos prolongados. No obstante, pueden tener una carga considerable de efectos secundarios desagradables para los pacientes como fiebre, escalofríos y dolor extenso de los huesos que, junto con otros efectos secundarios de la terapia antineoplásica, llevan a una desmejora de la calidad de vida, así como a un costo social oneroso debido al alto gasto de factores de estimulación de colonias recombinantes.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención proporciona métodos para prevenir o disminuir la mielosupresión inducida por la quimioterapia en un sujeto
5 que se trata con un agente quimioterapéutico que induce la mielosupresión, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo. La expresión "mielosupresión inducida por la quimioterapia
10 (CIM)" incluye una disminución de la cantidad de glóbulos sanguíneos (por ej., glóbulos rojos, glóbulos blancos, como neutrófilos y/o plaquetas) que ocurre tras el tratamiento de un sujeto con uno o más agentes quimioterapéuticos que inducen la mielosupresión. En una modalidad, la CIM causa
15 anemia (por ej., debido a la disminución de la cantidad de glóbulos rojos). Los síntomas de la anemia incluyen, por ejemplo, debilidad, fatiga, malestar, poca concentración, disnea, palpitaciones cardíacas, angina, palidez, taquicardia y cardiomegalia. En otra modalidad, la CIM
20 causa neutropenia (por ej., debido a la disminución de la cantidad de neutrófilos). Los síntomas de neutropenia incluyen, por ejemplo, un mayor riesgo de sepsis o infección grave, fiebre, úlceras bucales, diarrea y dolor de garganta. En aun otra modalidad, la CIM causa
25 trombocitopenia (por ej., debido a la disminución de la cantidad de plaquetas). Los síntomas de trombocitopenia

17

incluyen, por ejemplo, un mayor riesgo de hemorragias, púrpura, hemorragias nasales y encías sangrantes.

La expresión "prevenir la CIM" incluye detener o
5 suprimir la CIM o uno o más síntomas asociados con la CIM.

Las expresiones "disminución", "disminuir" y
"disminuyendo" incluyen la reducción, el alivio o la mejora
completa de la CIM o de uno o más síntomas asociados con la
10 CIM.

El término "sujeto" incluye mamíferos, por ej.,
gatos, perros, caballos, cerdos, vacas, ovejas, roedores
(por ej., ratas, ratones), conejos, ardillas, osos,
15 primates (por ej., chimpancés, gorilas y humanos)
susceptibles de padecer CIM. En una modalidad, el sujeto es
una rata. En otras modalidades, el sujeto es un mamífero
modificado genéticamente. En aun otra modalidad, el sujeto
es un humano.

20

La expresión "agente quimioterapéutico" incluye
agentes antineoplásicos (por ej., compuestos químicos que
inhiben el crecimiento de una masa tisular anormal)
utilizados para tratar el cáncer, antibióticos u otros
25 agentes quimioterapéuticos citostáticos (por ej., que
tratan esclerosis múltiple, dermatomiositis, polimiositis,

18

lupus, artritis reumatoide y la eliminación de rechazos de transplantes). En una modalidad, el agente quimioterapéutico incluye los agentes que inducen la CIM. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, por
5 ejemplo, agentes alquilantes (por ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo o ifosfamida), antimetabolitos (por ej., purina, por ejemplo, azatioprina, mercaptopurina o pirimidina), alcaloides de plantas (por ej., alcaloides de
10 la vinca como vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina), taxanos (por ej., paclitaxel y docetaxel), podofilotoxinas (por ej., etoposida y teniposida), inhibidores de topoisomerasa (por ej., amsacrina) y antibióticos antitumorales (por ej., dactinomicina,
15 doxorubicina, epirubicina y bleomicina). En algunas modalidades, los agentes quimioterapéuticos incluyen doxorubicina, paclitaxel y/o ciclofosfamida y cualquier combinación de los mismos.

20 En una modalidad, el agente quimioterapéutico es un agente específico del ciclo celular. La expresión "agente específico del ciclo celular" incluye agentes quimioterapéuticos que se dirigen a ciclos específicos de crecimiento celular. En otra modalidad, el agente
25 quimioterapéutico es un agente no específico del ciclo celular. La expresión "agente no específico del ciclo

celular" incluye agentes quimioterapéuticos que se dirigen a cualquiera o a todos los ciclos de crecimiento celular. Los ejemplos de agentes no específicos del ciclo celular incluyen, por ejemplo, agentes alquilantes como mostazas
5 nitrogenadas (por ej., ciclofosfamida, mecloretamina, uramustina, melfalán, cloramubucilo e ifosfamida) nitrosoureas (por ej., carmustina, lomustina y estreptozocina) y sulfonatos de alquilo (por ej., busulfán); agentes tipo alquilantes, como cisplatino,
10 carboplatino, nedaplatino, oxaplatino, satraplatino y tetranitrato de triplatino o procrabazina y altretamina.

En algunas modalidades, el sujeto se trata con una combinación de agentes quimioterapéuticos (por ej., más de
15 un agente quimioterapéutico). Por consiguiente, la combinación de agentes quimioterapéuticos puede incluir agentes específicos del ciclo celular, agentes no específicos del ciclo celular o una combinación de los mismos.

20

La expresión "tratar con un agente quimioterapéutico" incluye administrar a un sujeto uno o más agentes quimioterapéuticos de una forma apropiada para tratar la afección para la cual se administra el agente
25 quimioterapéutico (por ej., cáncer).

En otras modalidades, la invención proporciona métodos para disminuir el riesgo o prevenir trastornos inducidos por la mielosupresión en un sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico que induce la
5 mielosupresión, administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

La expresión "trastornos inducidos por la
10 mielosupresión" incluye los trastornos y los síntomas de los trastornos que ocurren como resultado de la mielosupresión inducida por la quimioterapia. Los ejemplos de trastornos inducidos por la mielosupresión incluyen anemia inducida por la mielosupresión (que incluye síntomas
15 como, por ejemplo, debilidad, fatiga, malestar, baja concentración, disnea, palpitaciones cardíacas, angina, palidez, taquicardia y cardiomegalia), neutropenia inducida por la mielosupresión (que incluye síntomas como, por
20 ejemplo, un mayor riesgo de sepsis o infección grave, fiebre, úlceras bucales, diarrea y dolor de garganta) o trombocitopenia inducida por la mielosupresión (que incluye síntomas como, por ejemplo, un mayor riesgo de hemorragia, púrpura, hemorragias nasales y encías sangrantes).

25 En una modalidad, el trastorno inducido por la mielosupresión es neutropenia inducida por la

21

mielosupresión. En aun otras modalidades, el trastorno inducido por la mielosupresión es infección inducida por la mielosupresión, fiebre inducida por la mielosupresión, úlceras bucales inducidas por la mielosupresión, diarrea
5 inducida por la mielosupresión y dolor de garganta inducido por la mielosupresión. La expresión "infección inducida por la mielosupresión" incluye infecciones (por ej., sepsis) que ocurren como resultado de la mielosupresión inducida por la quimioterapia y/o la neutropenia inducida por la
10 quimioterapia.

En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para prevenir el agotamiento de neutrófilos en un sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico
15 administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

La expresión "prevenir el agotamiento de neutrófilos"
20 incluye detener o suprimir la pérdida de neutrófilos en un sujeto que puede ocurrir como resultado de tratar al sujeto con un agente quimioterapéutico. En algunas modalidades, los métodos de la invención evitan el agotamiento de neutrófilos en al menos alrededor del 5%, alrededor del
25 10%, alrededor del 15%, alrededor del 20%, alrededor del 25%, alrededor del 30%, alrededor del 35%, alrededor del

22

40%, alrededor del 45%, alrededor del 50%, alrededor del 55%, alrededor del 60%, alrededor del 65%, alrededor del 70%, alrededor del 75%, alrededor del 80%, alrededor del 85%, alrededor del 90%, alrededor del 95% o alrededor del
5 100%.

Las expresiones "administrar", "administrando" y "administración" incluyen proporcionar una o más dosis del compuesto de vitamina D en una cantidad eficaz para
10 prevenir o disminuir la CIM. Los expertos en la técnica pueden determinar las tasas de administración óptimas para un protocolo de administración dado del compuesto de vitamina D usando pruebas convencionales de determinación de la dosificación realizadas con respecto a los compuestos
15 específicos utilizados, las composiciones particulares formuladas, el modo de aplicación, el sitio particular de administración y similares.

En una modalidad, el compuesto de vitamina D se
20 administra en una dosis pulsada. La expresión "dosis pulsada" incluye la administración de una dosis de un compuesto de vitamina D administrado repetidamente durante un breve período de tiempo.

25 En algunas modalidades, la dosis de compuesto de vitamina D administrada al sujeto es de entre alrededor de

23

0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y alrededor de 300 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre alrededor de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y 280 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, entre alrededor de 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ y alrededor de 260 $\mu\text{g}/\text{m}^2$. En otras modalidades, la dosis de compuesto de vitamina D administrada al sujeto se encuentra entre
5 alrededor de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y alrededor de 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

En una modalidad, el compuesto de vitamina D se administra antes de la administración del agente quimioterapéutico. El compuesto de vitamina D se puede
10 administrar alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de una hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7
15 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas,
20 alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas, alrededor de 24 horas, alrededor de 36 horas, alrededor de 48 horas, alrededor de 60 horas, alrededor de 72 horas, alrededor de 84 horas o alrededor de 96 horas antes de la administración del agente
25 quimioterapéutico.

En otras modalidades, el compuesto de vitamina D se administra sustancialmente en el mismo momento que el agente quimioterapéutico. Por ejemplo, el compuesto de vitamina D se puede administrar conjuntamente con el agente quimioterapéutico, el compuesto de vitamina D se puede administrar en primer lugar y estar seguido inmediatamente por la administración del agente quimioterapéutico o el agente quimioterapéutico se puede administrar en primer lugar y estar seguido inmediatamente por la administración del compuesto de vitamina D.

En una modalidad, el compuesto de vitamina D se administra después de la administración del agente quimioterapéutico. El compuesto de vitamina D se puede administrar alrededor de 5 minutos, alrededor de 10 minutos, alrededor de 20 minutos, alrededor de 30 minutos, alrededor de 45 minutos, alrededor de una hora, alrededor de 2 horas, alrededor de 3 horas, alrededor de 4 horas, alrededor de 5 horas, alrededor de 6 horas, alrededor de 7 horas, alrededor de 8 horas, alrededor de 9 horas, alrededor de 10 horas, alrededor de 11 horas, alrededor de 12 horas, alrededor de 13 horas, alrededor de 14 horas, alrededor de 15 horas, alrededor de 16 horas, alrededor de 17 horas, alrededor de 18 horas, alrededor de 19 horas, alrededor de 20 horas, alrededor de 21 horas, alrededor de 22 horas, alrededor de 23 horas o alrededor de 24 horas

después de la administración del agente quimioterapéutico.

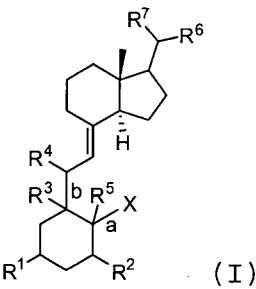
En algunas modalidades, la administración del compuesto de vitamina D no aumenta de forma considerable los niveles de calcio en el sujeto. En otra modalidad, la administración del compuesto de vitamina D no induce la hipercalcemia (por ej., demasiado calcio o calcio anormalmente elevado en sangre).

En otras modalidades, el compuesto de vitamina D se administra de forma conjunta con un agente adicional que contrarresta la toxicidad inducida por la quimioterapia, por ejemplo, efectos secundarios en la médula ósea como anemia inducida por la quimioterapia. La expresión "anemia inducida por la quimioterapia" incluye anemia (por ej., una disminución de la cantidad de glóbulos rojos) que ocurre como resultado de la administración de un agente quimioterapéutico. La expresión "un agente que contrarresta la anemia inducida por la quimioterapia" incluye los agentes que tratan, previenen, disminuyen o mejoran la anemia inducida por la quimioterapia o uno o más síntomas de la misma. En algunas modalidades, el agente adicional que contrarresta la anemia inducida por la quimioterapia incluye factores de crecimiento, por ejemplo, epoetina alfa, eritropoyetina (EPO) o factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF). Por ejemplo, el agente

puede ser un factor de crecimiento, como G-CSF, GM-CSF, PDGF, EGF o EPO.

La expresión "cantidad eficaz" del compuesto es la cantidad necesaria o suficiente para prevenir o disminuir la CIM o uno o más síntomas de CIM en un sujeto. La cantidad eficaz puede variar, dependiendo de factores como el tamaño y el peso del sujeto, el tipo de enfermedad, etc. El experto en la técnica podría estudiar los factores antemencionados y realizar la determinación con respecto a la cantidad eficaz de compuesto de vitamina D sin experimentación indebida.

En una modalidad, el compuesto de vitamina D está representado por la Fórmula (I):



donde

cada uno de a y b es, independientemente, un enlace simple o doble

X es -CH₂ cuando a es un enlace doble o X es

28

hidrógeno o un alquilo sustituido con hidroxilo cuando a es un enlace simple,

5 R^1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, trialquil-sililo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

10 R^2 es hidrógeno, hidroxilo, -O-trialquil-sililo o un alquilo, alcoxilo o alquenilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

15 R^3 está ausente cuando b es un enlace doble o R^3 es hidrógeno, hidroxilo o alquilo o R^3 y R^1 junto con los átomos de carbono a los que están unidos se pueden unir para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros cuando b es un enlace simple,

20 R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo,

R^5 está ausente cuando a es un enlace doble o R^5 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo cuando a es un enlace simple,

25 R^6 es un alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquil-O-alquilo, alquil-CO₂-alquilo

sustituidos o no sustituidos, independientemente sustituidos con uno a cinco restos de $-NR'R''$, hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro.

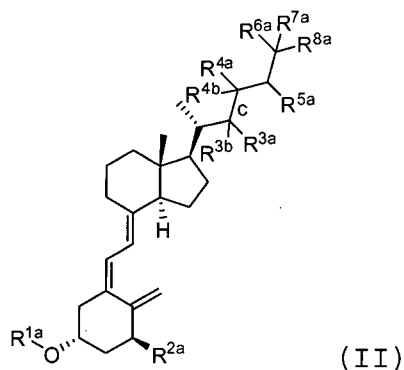
5 R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituido con uno a tres restos de $-NR'R''$, hidroxilo, halógeno, alcoxilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro y

10 cada uno de R' y R'' son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-7} o alcoxilo C_{1-7} .

En algunas modalidades, R^1 es hidroxilo, R^2 es hidroxilo, a es un enlace doble, R^5 está ausente, X es
15 $-CH_2$, b es un enlace doble, R^3 y R^4 están ausentes, R^6 es alquilo (por ej., metilo), R^7 es alquilo (por ej., un alquilo C_5 sustituido o no sustituido, por ejemplo, un alquilo C_5 sustituido con hidroxilo o un alquilo C_5 sustituido con cicloalquilo).

20

En algunas modalidades, el compuesto de vitamina D está representado por la Fórmula (II):



donde

5 c es un enlace simple o doble,

R^{1a} es hidrógeno, trialquil-sililo o un alquilo
sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos
con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o
10 ciano.

R^{2a} es hidrógeno, hidroxilo, $-O$ -trialquil-sililo o un
alquilo, alcoxilo o alquenoil sustituidos o no sustituidos,
independientemente sustituidos con uno a tres restos de
15 $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

R^{3a} y R^{4a} están ausentes cuando c es un enlace doble o
cada uno es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo,
halógeno, alcoxilo o un alquilo sustituido o no sustituido,
20 independientemente sustituidos con uno a tres restos de
hidroxilo o halógeno cuando c es un enlace simple.

30

Cada uno de R^{3b} , R^{4b} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} y R^{8a} es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxilo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos con uno a tres restos de hidroxilo o halógeno o dos cualesquiera de R^{6a} , R^{7a} y R^{8a} pueden estar unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros.

10 En un ejemplo de modalidad, el compuesto está representado por la Fórmula (II), donde cada uno de R^{1a} , R^{3a} y R^{4a} es hidrógeno.

En otro ejemplo de modalidad, el compuesto está representado por la Fórmula (II), donde c representa un enlace simple.

En aun otro ejemplo de modalidad, el compuesto está representado por la Fórmula (II), donde R^{6a} y R^{8a} son ambos metilo.

En una modalidad, el compuesto está representado por la Fórmula (II), donde R^{1a} es hidrógeno.

25 En otra modalidad, el compuesto está representado por la Fórmula (II), donde R^{2a} es hidroxilo.

En otra modalidad, el compuesto está representado por la Fórmula (II), donde R^{7a} es hidroxilo.

En aun otra modalidad, el compuesto está representado
5 por la Fórmula (II), donde R^{5a} es hidroxilo.

En algunas modalidades, el compuesto de vitamina D es 1,25-dihidroxivitamina D3 ($1,25(OH)_2D3$ (también conocida como calcitriol), 1,25-dihidroxi-16-eno-23-ino-
10 colecalciferol; 1α -hidroxivitamina D3; $1\alpha,24$ -dihidroxivitamina D3 o MC 903 (por ej., calcipotriol).

Otros análogos, metabolitos, derivados y/o miméticos adecuados de los compuestos de vitamina D incluyen, por
15 ejemplo, los descritos en las siguientes patentes, cada una de las cuales se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Patentes estadounidenses Nos. 4,391,802 (derivados de 1α -hidroxivitamina D); 4,717,721 (derivados de 1α -hidroxi con una cadena lateral 17 de mayor
20 longitud que las cadenas laterales de colesterol o ergosterol); 4,851,401 (análogos de ciclopentano-vitamina D); 4,866,048 y 5,145,846 (análogos de vitamina D3 con cadenas laterales de alquinilo, alquenilo y alcanilo); 5,120,722 (trihidrocalciferol); 5,547,947 (compuestos de
25 fluoro-colecalciferol); 5,446,035 (vitamina D sustituida con metilo); 5,411,949 (23-oxa-derivados); 5,237,110

(compuestos de 19-nor-vitamina D) y 4,857,518 (derivados de 24-homo-vitamina D hidroxilada). Otros ejemplos adecuados incluyen ROCALTROL (Laboratorios Roche); CALCIJEX calcitriol inyectable; fármacos de investigación de Leo Pharmaceuticals, incluyendo EB 1089 (24a,26a,27a, trihomo-22,24-dieno- 1α ,25-(OH)₂-D₃, KH 1060 (20-epi-22-oxa-24a,26a,27a-trihomola, 25-(OH)₂-D₃), MC 1288 (1,25-(OH)₂-20-epi-D₃) y MC 903 (calcipotriol, 1α ,24s(OH)₂-22-eno-26,27-deshidro-D₃); fármacos de Roche Pharmaceutical que incluyen 1,25-(OH)₂-16-eno-D₃, 1,25-(OH)₂-16-eno-23-ino-D₃ y 25-(OH)₂-16-eno-23-ino-D₃; 22-oxacalcitriol de Chugai Pharmaceuticals (22-oxa- 1α ,25-(OH)₂-D₃; 1α -(OH)-D₅ de la University of Illinois y fármacos del Institute of Medical Chemistry-Schering AG que incluyen ZK 161422 (20-metil-1,25-(OH)₂-D₃) y ZK 157202 (20-metil-23-eno-1,25-(OH)₂-D₃); 1α -(OH)-D₂; 1α -(OH)-D₃, 1α -(OH)-D₄, 25-(OH)-D₂; 25-(OH)-D₃ y 25-(OH)-D₄. Los ejemplos adicionales incluyen 1α ,25-(OH)₂-26,27-d₆-D₃; 1α ,25-(OH)₂-22-eno-D₃; 1α ,25-(OH)₂-D₃; 1α ,25-(OH)₂-D₂; 1α ,25-(OH)₂-D₄; 1α ,24,25-(OH)₃-D₃; 1α ,24,25-(OH)₃-D₂; 1α ,24,25-(OH)₃-D₄; 1α -(OH)-25-FD₃; 1α -(OH)-25-FD₄; 1α -(OH)-25-FD₂; 1α ,24-(OH)₂-D₄; 1α ,24-(OH)₂-D₃; 1α ,24-(OH)₂-D₂; 1α ,24-(OH)₂-25-FD₄; 1α ,24-(OH)₂-25-FD₃; 1α ,24-(OH)₂-25-FD₂; 1α ,25-(OH)₂-26,27-F₆-22-eno-D₃; 1α ,25(OH)₂-26,27-F₆-D₃; 1α ,25S-(OH)₂-26-F₃-D₃; 1α ,25-(OH)₂-24-F₂-D₃; 1α ,25S,26-(OH)₂-22-eno-D₃; 1α ,25R,26-(OH)₂-22-eno-D₃; 1α ,25-(OH)₂-D₂; 1α ,25-(OH)₂-24-epi-D₃; 1α ,25-(OH)₂-23-ino-

D3; $1\alpha, 25-(OH)_2-24R-F-D3$; $1\alpha, 25S, 26-(OH)_2-D3$; $1\alpha, 24R-(OH)_2-25F-D3$; $1\alpha, 25-(OH)_2-26, 27-F6-23-ino-D3$; $1\alpha, 25R-(OH)_2-26-F3-D3$; $1\alpha, 25, 28-(OH)_3-D2$; $1\alpha, 25-(OH)_2-16-eno-23-ino-D3$; $1\alpha, 24R, 25-(OH)_3-D3$; $1\alpha, 25-(OH)_2-26, 27-F6-23-eno-D3$; $1\alpha, 25R-(OH)_2-22-eno-26-F3-D3$; $1\alpha, 25S-(OH)_2-22-eno-26-F3-D3$; $1\alpha, 25R-(OH)_2-D3-26, 26, 26-d3$; $1\alpha, 25S-(OH)_2-D3-26, 26, 26-d3$ y $1\alpha, 25R-(OH)_2-22-eno-D3-26, 26, 26-d3$. Se pueden encontrar ejemplos adicionales en la patente estadounidense No. 6,521,608, cuya descripción se incorpora en la presente en su totalidad a modo de referencia. Véanse también las patentes estadounidenses Nos. 6,503,893, 6,482,812, 6,441,207, 6,410,523, 6,399,797, 6,392,071, 6,376,480, 6,372,926, 6,372,731, 6,359,152, 6,329,357, 6,326,503, 6,310,226, 6,288,249, 6,281,249, 6,277,837, 6,218,430, 6,207,656, 6,197,982, 6,127,559, 6,103,709, 6,080,878, 6,075,015, 6,072,062, 6,043,385, 6,017,908, 6,017,907, 6,013,814, 5,994,332, 5,976,784, 5,972,917, 5,945,410, 5,939,406, 5,936,105, 5,932,565, 5,929,056, 5,919,986, 5,905,074, 5,883,271, 5,880,113, 5,877,168, 5,872,140, 5,847,173, 5,843,927, 5,840,938, 5,830,885, 5,824,811, 5,811,562, 5,786,347, 5,767,111, 5,756,733, 5,716,945, 5,710,142, 5,700,791, 5,665,716, 5,663,157, 5,637,742, 5,612,325, 5,589,471, 5,585,368, 5,583,125, 5,565,589, 5,565,442, 5,554,599, 5,545,633, 5,532,228, 5,508,392, 5,508,274, 5,478,955, 5,457,217, 5,447,924, 5,446,034, 5,414,098, 5,403,940, 5,384,313, 5,374,629, 5,373,004,

5,371,249, 5,430,196, 5,260,290, 5,393,749, 5,395,830,
 5,250,523, 5,247,104, 5,397,775, 5,194,431, 5,281,731,
 5,254,538, 5,232,836, 5,185,150, 5,321,018, 5,086,191,
 5,036,061, 5,030,772, 5,246,925, 4,973,584, 5,354,744,
 5 4,927,815, 4,804,502, 4,857,518, 4,851,401, 4,851,400,
 4,847,012, 4,755,329, 4,940,700, 4,619,920, 4,594,192,
 4,588,716, 4,564,474, 4,552,698, 4,588,528, 4,719,204,
 4,719,205, 4,689,180, 4,505,906, 4,769,181, 4,502,991,
 4,481,198, 4,448,726, 4,448,721, 4,428,946, 4,411,833,
 10 4,367,177, 4,336,193, 4,360,472, 4,360,471, 4,307,231,
 4,307,025, 4,358,406, 4,305,880, 4,279,826 y 4,248,791,
 cuyos contenidos se incorporan en la presente en su
 totalidad a modo de referencia.

15 Aun otros compuestos que se pueden utilizar incluyen
 miméticos de vitamina D como derivados de bis-arilo
 descritos en la patente estadounidense No. 6,218,430 y la
 publicación WO 2005/037755, cuyas descripciones se
 incorporan en la presente en su totalidad a modo de
 20 referencia. Se pueden encontrar ejemplos adicionales de
 compuestos miméticos de vitamina D no secosteroide
 adecuados para la presente invención en las patentes
 estadounidenses Nos. 6,831,106; 6,706,725; 6,689,922;
 6,548,715; 6,288,249; 6,184,422, 6,017,907, 6,858,595 y
 25 6,358,939, cuyas descripciones se incorporan en la presente
 en su totalidad a modo de referencia.

Aun otros análogos, metabolitos, derivados y/o miméticos adecuados de vitamina D3 que se pueden utilizar incluyen los identificados en la Publicación de Solicitud
5 de Patentes estadounidense No. 2006/0177374, cuya descripción se incorpora en la presente en su totalidad a modo de referencia.

La expresión "análogo de vitamina D" incluye
10 compuestos similares a la vitamina D en estructura y función. En una modalidad, el análogo de vitamina D es un análogo de la vitamina D3 (por ej., un compuesto similar a la vitamina D3 en estructura y función).

15 La expresión "metabolito de vitamina D" incluye compuestos intermedios y los productos implicados en el metabolismo de la vitamina D. En una modalidad, el metabolito de vitamina D es un metabolito de la vitamina D3 (por ej., un compuesto que es un intermedio o producto
20 implicado en el metabolismo de la vitamina D3).

La expresión "derivado de vitamina D" incluye un compuesto que puede surgir de un compuesto progenitor (por ej., vitamina D) mediante el remplazo de un átomo con otro
25 átomo o grupo de átomos. En una modalidad, el derivado de vitamina D es un derivado de la vitamina D3 (por ej., un

compuesto que puede surgir de la vitamina D3 mediante el
remplazo de un átomo con otro átomo o grupo de átomos).

La expresión "mimético de la vitamina D" incluye
5 compuestos que pueden imitar químicamente a la vitamina D
en un proceso biológico. En una modalidad, el mimético de
vitamina D es un mimético de la vitamina D3 (por ej., un
compuesto que puede imitar químicamente a la vitamina D3 en
un proceso biológico).

10

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo"
incluye un resto de hidrocarburo ramificado o no ramificado
(por ej., de cadena recta o lineal) completamente saturado
que comprende de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente,
15 el alquilo comprende de 1 a 7 átomos de carbono y, más
preferentemente, de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos
representativos de restos de alquilo incluyen metilo,
etilo, propilo normal, iso-propilo, butilo normal, butilo
secundario, iso-butilo, butilo terciario, pentilo normal,
20 isopentilo, neopentilo, hexilo normal, 3-metilhexilo,
2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo y heptilo normal.

El término "alquilo C₁₋₇" incluye hidrocarburos que
tienen de uno a siete átomos de carbono. Adicionalmente, el
25 término "alquilo" incluye tanto "alquilos C₁₋₇ no
sustituídos" como "alquilos C₁₋₇ sustituídos". Los ejemplos

37

representativos de sustituyentes para restos de alquilo C_{1-7} son hidroxí, halógeno, ciano, nitro, cicloalquilo C_{3-8} , alquénilo C_{2-7} , alquínilo C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , alquéniloxi C_{2-7} , alquíniloxi C_{2-7} , halógeno o amino (incluyendo alquil- C_{1-7} amino, di-alquil C_{1-7} amino, aril C_{6-10} amino, di-aril C_{6-10} amino).

Como se utiliza en la presente, el término "alcoxi" incluye alquil-O-, donde alquilo se definió anteriormente en la presente. Ejemplos representativos de restos de alcoxi incluyen, a modo no taxativo, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi, butoxi terciario, pentiloxi, hexiloxi, ciclopropiloxi, ciclohexiloxi y similares. Preferentemente, los grupos alcoxi tienen alrededor de 1 a 7, más preferentemente, alrededor de 1 a 4 carbonos. El término alcoxi incluye alcoxi sustituido. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. Los ejemplos de grupos alcoxi sustituidos con halógeno son fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

20

El término "alcoxi C_{1-7} " incluye alquil- C_{1-7} -O-, donde alquilo C_{1-7} se definió anteriormente. Adicionalmente, el término alcoxi C_{1-7} incluye tanto "alcoxi C_{1-7} no sustituido" como "alcoxi C_{1-7} sustituido". Los ejemplos representativos de sustituyentes para restos de alcoxi C_{1-7} incluyen, a modo no taxativo, hidroxí, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-7} ,

cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinox C₂₋₇, halógeno o amino (incluyendo alquil-C₁₋₇ amino, di-alquil-C₁₋₇ amino, aril-C₆₋₁₀ amino y di-aril-C₆₋₁₀ amino).

5

El término "alcoxialquilo" incluye grupos alquilo, como se definió anteriormente, donde el grupo alquilo C₁₋₇ está sustituido con alcoxi C₁₋₇. Adicionalmente, el término "alcoxialquilo" incluye tanto "alcoxialquilo no sustituido" como "alcoxialquilo sustituido". Los ejemplos representativos de sustituyentes para restos de alcoxialquilo incluyen, a modo no taxativo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, alcoxi C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinox C₂₋₇, halógeno o amino (incluyendo alquil-C₁₋₇ amino, di-alquil-C₁₋₇ amino, aril-C₆₋₁₀ amino y di-aril-C₆₋₁₀ amino).

El término "alqueno" incluye hidrocarburos ramificados o no ramificados que tienen al menos un enlace doble carbono-carbono. El término "alqueno C₂₋₇" hace referencia a un hidrocarburo que tiene entre dos y siete átomos de carbono y que comprende al menos un enlace doble carbono-carbono. Los ejemplos representativos de restos de alqueno incluyen, a modo no taxativo, vinilo, prop-1-enilo, alilo, butenilo, isopropenilo o isobutenilo.

Adicionalmente, el término "alquenilo" incluye tanto "alquenos C_{2-7} no sustituidos" como "alquenos C_{2-7} sustituidos". Los ejemplos representativos de sustituyentes para restos de alquenilo C_{2-7} incluyen, a modo no taxativo, 5 hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-7} , alquino C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , alquenoxi C_{2-7} , alquinoxi C_{2-7} , halógeno o amino (incluyendo alquil- C_{1-7} amino, di-alquil- C_{1-7} amino, aril- C_{6-10} amino y di-aril- C_{6-10} amino).

10

El término "alquino" incluye hidrocarburos ramificados o no ramificados que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. El término "alquino C_{2-7} " hace referencia a un hidrocarburo que tiene entre dos y siete 15 átomos de carbono y que comprende al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de restos de alquino C_{2-7} incluyen, a modo no taxativo, etino, prop-1-ino (propargilo), butino, isopropino o isobutino. Adicionalmente, el término "alquino" incluye tanto 20 "alquinos C_{2-7} no sustituidos" como "alquinos C_{2-7} sustituidos". Los ejemplos representativos de sustituyentes para restos de alquino C_{2-7} incluyen, a modo no taxativo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C_{1-7} , cicloalquilo C_{3-8} , alquenilo C_{2-7} , alquino C_{2-7} , alcoxi C_{1-7} , alquenoxi C_{2-7} , alquinoxi C_{2-7} , halógeno o amino (incluyendo alquil- 25 C_{1-7} amino, di-alquil- C_{1-7} amino, aril- C_{6-10} amino, di-aril- C_{6-10} amino).

10 amino y alquilo C₁₋₇ aril-C₆₋₁₀ amino).

Como se utiliza en la presente, el término "cicloalquilo" incluye grupos hidrocarburo monocíclicos, 5 bicíclicos o tricíclicos saturados o no saturados de 3 a 12 átomos de carbono, preferentemente 3 a 8 o 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos de hidrocarburo monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y 10 ciclohexenilo. Los ejemplos de grupos de hidrocarburo bicíclicos incluyen, por ejemplo, bornilo, indilo, hexahidroindilo, tetrahidronaftilo, decahidronaftilo, biciclo[2.1.1]hexilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptenilo, 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]heptilo y 15 2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo. Los ejemplos de grupos de hidrocarburo tricíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo.

El término "cicloalquilo C₃₋₈" incluye grupos de 20 hidrocarburo cíclicos con 3 a 8 átomos de carbono. Adicionalmente, el término "cicloalquilo C₃₋₈" incluye tanto "cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido" como "cicloalquilo C₃₋₈ sustituido". Los ejemplos representativos de sustituyentes para restos de cicloalquilo C₃₋₈ incluyen, a modo no 25 taxativo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, alcoxi C₁₋₇,

41

alqueniloxi C₂₋₇, alquiniloxi C₂₋₇, halógeno o amino (incluyendo alquil-C₁₋₇ amino, di-alquil-C₁₋₇ amino, aril-C₆₋₁₀ amino y di-aril-C₆₋₁₀ amino).

5 El término "arilo" incluye grupos de hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico con 6 a 20 átomos de carbono en la porción anular. Los ejemplos representativos de restos de arilo incluyen, a modo no taxativo, fenilo, naftilo, antracilo, fenantrilo o tetrahidronaftilo.

10

El término "arilo C₆₋₁₀" incluye grupos de hidrocarburo aromático con 6 a 10 átomos de carbono en la porción anular. Adicionalmente, el término arilo incluye tanto "arilo no sustituido" como "arilo sustituido". Los
15 ejemplos representativos de sustituyentes para restos de arilo incluyen, a modo no taxativo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, alcoxi C₁₋₇, alqueniloxi C₂₋₇, alquiniloxi C₂₋₇, halógeno o amino (incluyendo alquil-C₁₋₇ amino,
20 di-alquil-C₁₋₇ amino, aril-C₆₋₁₀ amino y di-aril-C₆₋₁₀ amino).

El término "heteroarilo" incluye restos de heteroarilo monocíclico o bicíclico que tienen de 5 a 10 miembros anulares seleccionados de átomos de carbono y de 1
25 a 5 heteroátomos seleccionados de O, N o S. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, tienilo,

furilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxa-2,3-diazolilo, oxa-2,4-diazolilo, oxa-2,5-diazolilo, oxa-3,4-diazolilo, tia-2,3-diazolilo, tia-2,4-diazolilo, tia-2,5-diazolilo, tia-3,4-diazolilo, 3-, 4-
5 o 5-isotiazolilo, 2-, 4- o 5-oxazolilo, 3-, 4- o 5-isoxazolilo, 3- o 5-1,2,4-triazolilo, 4- o 5-1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 2-, 3- o 4-piridilo, 3- o 4-piridazinilo, 3-, 4- o 5-pirazinilo, 2-pirazinilo y 2-,4- o 5-pirimidinilo. Un grupo heteroarilo puede ser mono, bi,
10 tri o policíclico.

El término "heteroarilo" incluye adicionalmente grupos donde un anillo heteroaromático está fusionado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterociclilo,
15 donde el radical o punto de unión está en el anillo heteroaromático o en el anillo de arilo fusionado. Los ejemplos representativos de tales restos de heteroarilo incluyen, a modo no taxativo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizininilo, purinilo, quinolizininilo,
20 quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinazolinilo, quinaxalinilo, fenantridinilo, fenatrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, benzisoquinolinilo, tieno[2,3-b]furanilo, furo[3,2-b]-piranilo, 5H-pirido[2,3-d]-o-oxazinilo, 1H-
25 pirazolo[4,3-d]-oxazolilo, 4H-imidazo[4,5-d]tiazolilo, pirazino[2,3-d]piridazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo,

imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, 7-benzo[b]tienilo,
 benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo,
 benzoxapinilo, benzoxazinilo, 1H-pirrolo[1,2-
 b][2]benzazapinilo, benzofurilo, benzotiofenilo,
 5 benzotriazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,2-
 c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirrolo[3,2-
 b]piridinilo, imidazo[4,5-b]piridinilo, imidazo[4,5-
 c]piridinilo, pirazolo[4,3-d]piridinilo, pirazolo[4,3-
 c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, pirazolo[3,4-
 10 d]piridinilo, pirazolo[3,4-b]piridinilo, imidazo[1,2-
 a]piridinilo, pirazolo[1,5-a]piridinilo, pirrolo[1,2-
 b]piridazinilo, imidazo[1,2-c]pirimidinilo, pirido[3,2-
 d]pirimidinilo, pirido[4,3-d]pirimidinilo, pirido[3,4-
 d]pirimidinilo, pirido[2,3-d]pirimidinilo, pirido[2,3-
 15 b]pirazinilo, pirido[3,4-b]pirazinilo, pirimido[5,4-
 d]pirimidinilo, pirazino[2,3-b]pirazinilo o pirimido[4,5-
 d]pirimidinilo. Adicionalmente, el término "heteroarilo"
 incluye tanto "heteroarilo no sustituido" como "heteroarilo
 sustituido".

20

El anillo aromático de un grupo "arilo" o
 "heteroarilo" puede estar sustituido o no sustituido en una
 o más posiciones anulares con sustituyentes que incluyen,
 por ejemplo, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₇,
 25 cicloalquilo C₃₋₈, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, arilo C₆₋₁₀,
 heteroarilo, heterociclilo, alcoxi C₁₋₇, cicloalquiloxi C₃₋₈,

alqueniloxi C₂₋₇, alquiniloxi C₂₋₇, ariloxi C₆₋₁₀,
heteroariloxi, heterocicliloxi, arilalquiloxi,
heteroarilalquiloxi, heterociclilalquiloxi, cetonas
(incluyendo alquilcarbonilo C₁₋₇, cicloalquilcarbonilo C₃₋₈,
5 alquenilcarbonilo C₂₋₇, alquinilcarbonilo C₂₋₇, aroilo C₆₋₁₀,
arilo C₆₋₁₀ alquilC₁₋₇ carbonilo, hetero-arilcarbonilo,
heterociclilcarbonilo), ésteres (incluyendo alcoxycarbonilo
C₁₋₇, cicloalquilC₃₋₈ oxycarbonilo, arilC₆₋₁₀ oxycarbonilo,
heteroariloxycarbonilo, heterocicliloxycarbonilo, alquilC₁₋₇
10 carboniloxi, cicloalquilC₃₋₈ carboniloxi, arilC₆₋₁₀
carboniloxi, heteroarilcarboniloxi,
heterociclilcarboniloxi), carbonatos (incluyendo alcoxycarboniloxi,
carboniloxi, arilC₆₋₁₀ oxycarboniloxi,
heteroariloxycarboniloxi), carbamatos (incluyendo alcoxycarboniloxi,
15 carboxilamino, ariloxycarbonilamino, alqueniloxycarbonilamino,
carbonilamino, alquiniloxycarbonilamino, ariloxycarbonilamino,
carbonilamino, aminocarboniloxi, alquilC₁₋₇
aminocarboniloxi, di-alquilC₁₋₇ aminocarboniloxi, arilC₆₋₁₀
aminocarboniloxi), carbamoilo (incluyendo alquilC₁₋₇
20 aminoacarbonilo, di-alquilC₁₋₇ aminocarbonilo, arilC₆₋₁₀
aminocarbonilo, arilo C₆₋₁₀ alquilC₁₋₇ aminocarbonilo,
alquenilC₂₋₇ aminocarbonilo), amido (incluyendo alquilC₁₋₇
carbonilamino, alquilC₁₋₇ carbonilo alquilC₁₋₇ amino, arilC₆₋₁₀
carbonilamino, heteroarilcarbonilamino), arilo C₆₋₁₀ alquilo
25 C₁₋₇, heteroaril-alquilo C₁₋₇, heterociclo-alquilo C₁₋₇,
amino (incluyendo alquilC₁₋₇ amino, di-alquilC₁₋₇ amino,

43

arilC₆₋₁₀ amino, di-arilC₆₋₁₀ amino y alquilo C₁₋₇ arilC₆₋₁₀ amino), sulfonilo (incluyendo alquilC₁₋₇ sulfonilo, arilC₆₋₁₀ sulfonilo, arilo C₆₋₁₀ alquilC₁₋₇ sulfonilo, heteroarilsulfonilo, alcoxiC₁₋₇ sulfonilo, ariloxiC₆₋₁₀ sulfonilo, heteroariloxisulfonilo, cicloalquilC₃₋₈ sulfonilo, heterociclilsulfonilo), sulfamoilo, sulfonamido, fosfato, fosfonato, fosfinato, tioéter (incluyendo alquilC₁₋₇ tio, arilC₆₋₁₀ tio, heteroariltio), ureido, imino, amidino, tiocarboxilo (incluyendo alquilC₁₋₇ tiocarbonilo, arilC₆₋₁₀ tiocarbonilo), sulfinilo (incluyendo alquilC₁₋₇ sulfinilo, arilC₆₋₁₀ sulfinilo), carboxilo, donde cada uno de los grupos de hidrocarburo antedichos puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇.

Como se usa en la presente, el término "heterociclilo" o "heterociclo" incluye sistemas anulares o anillos no aromáticos saturados o no saturados, sustituidos o no sustituidos, por ej., un sistema anular de 4, 5, 6 o 7 miembros monocíclico, de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros bicíclico o de 10, 11, 12, 13, 14 o 15 miembros tricíclico, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, S y N, donde N y S también pueden estar opcionalmente oxidados hasta varios estados de oxidación. En una modalidad, un resto de heterociclilo representa un anillo monocíclico

saturado que contiene de 5 a 7 átomos anulares y que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de O, S o N. El grupo heterocíclico puede estar unido a un heteroátomo o un átomo de carbono. El

5 heterociclilo puede incluir anillos fusionados o puenteados, así como anillos espirocíclicos. Los ejemplos de restos de heterociclilo incluyen, por ejemplo, dihidrofurano, dioxolano, dioxano, ditiano, piperazino, pirrolidina, dihidropirano, oxatolano,

10 ditiolano, oxatiano, tiomorfolino, oxirano, aziridinilo, oxetano, oxepano, azetidino, tetrahydrofurano, tetrahydrotiofeno, pirrolidinilo, tetrahydropirano, piperidinilo, morfolino, piperazino, azepino, oxapino, oxazepano, oxatiano, tiepanilo,

15 azepano, dioxepano y diazepano.

El término "heterociclilo" incluye grupos heterocíclicos según se definió anteriormente en la presente, sustituidos con 1, 2 o 3 sustituyentes como =O, =S, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo, cicloalquilo,

20 alqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, ariloxi, heteroariloxi, heterocicliloxi, arilalquiloxi, heteroarilalquiloxi, heterociclilalquiloxi, cetonas (incluyendo alquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo,

25 alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, aroilo, arilalquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo,

47

heterociclicarbonilo), ésteres (incluyendo
alcoxicarbonilo, cicloalquiloxicarbonilo, ariloxicarbonilo,
heteroariloxicarbonilo, heterocicliciloxicarbonilo,
alquilcarboniloxi, cicloalquilcarboniloxi, arilcarboniloxi,
5 heteroarilcarboniloxi, heterociclicilcarboniloxi), carbonatos
(incluyendo alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi,
heteroariloxicarboniloxi), carbamatos (incluyendo
alcoxicarboxilamino, ariloxicarbonilamino,
alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino,
10 ariloxicarbonilamino, aminocarboniloxi,
alquilaminocarboniloxi, dialquilaminocarboniloxi,
arilaminocarboniloxi), carbamoilo (incluyendo
alquilaminoacarbonilo, dialquilaminocarbonilo,
arilaminocarbonilo, arilaquilaminocarbonilo,
15 alquenilaminocarbonilo), amido (incluyendo
alquilcarbonilamino, alquilcarbonilalquilamino,
arilcarbonilamino, heteroarilcarbonilamino), arilalquilo,
heteroarilalquilo, heterociclicilalquilo, amino (incluyendo
alquil-amino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y
20 alquilarilamino), sulfonilo (incluyendo alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, heteroarilsulfonilo,
alcoxisulfonilo, ariloxisulfonilo, heteroariloxisulfonilo,
cicloalquilsulfonilo, heterociclicilsulfonilo), sulfamoilo,
sulfonamido, fosfato, fosfonato, fosfinato, tioéter
25 (incluyendo alquiltio, ariltio, heteroariltio), ureido,
imino, amidino, tiocarboxilo (incluyendo

alquiltiocarbonilo, ariltiocarbonilo), sulfinilo
(incluyendo alquilsulfinilo, arilsulfinilo), carboxilo,
donde cada uno de los grupos de hidrocarburo
antemencionados puede estar opcionalmente sustituido con
5 uno o más grupos alquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇,
cicloalquilo C₃₋₈, halógeno, hidroxilo o alcoxi C₁₋₇.

El término "heterociclilalquilo" es un alquilo C₁₋₇
sustituido con heterociclilo. El término incluye restos de
10 heterociclilalquilo sustituido o no sustituido que pueden
estar sustituidos con uno o más grupos alquilo C₁₋₇,
alqueno C₂₋₇, alquino C₂₋₇, cicloalquilo C₃₋₈, halógeno,
hidroxilo o alcoxi C₁₋₇.

15 El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos
y restos que contienen un carbono conectado con un enlace
doble a un átomo de oxígeno (C=O). El carbonilo puede estar
adicionalmente sustituido con cualquier resto que permita
que los compuestos de la invención realicen su función
20 pretendida. Por ejemplo, los restos de carbonilo pueden
estar sustituidos con alquilos C₁₋₇, alquenos C₂₋₇,
alquinos C₂₋₇, arilos C₆₋₁₀, alcoxi C₁₋₇, aminos, etc. Los
ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen
aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres,
25 urea, anhídridos, etc.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" incluye grupos con un -OH o -O⁻.

El término "halógeno" incluye fluoro, bromo, cloro,
5 yodo, etc.

El término "perhalogenado" incluye restos donde todos los hidrógenos están remplazados con átomos de halógeno.

10 Los compuestos de vitamina D de la invención o sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se pueden definir, en
15 cuanto a la estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)- o como (D)- o (L)- para los aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros (+) y (-), (R) y (S) o (D) y (L) ópticamente activos se
20 pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales, como HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contengan enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y
25 salvo que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto el isómero geométrico *E* como *Z*.

50

De la misma forma, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

La expresión "estereoisómero" incluye compuestos
5 hechos con los mismos átomos unidos mediante los mismos enlaces, pero con diferentes estructuras tridimensionales, que no son intercambiables. La presente invención contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que hacen referencia a dos estereoisómeros
10 cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

La presente invención incluye todos los compuestos de vitamina D marcados isotópicamente y farmacéuticamente
15 aceptables donde uno o más átomos estén remplazados con átomos que tengan el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente a la masa atómica o al número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza.

20 Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, como ^2H y ^3H , carbono, como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, como ^{36}Cl , fluoro, como ^{18}F , yodo, como ^{123}I y ^{125}I , nitrógeno, como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O ,
25 fósforo, como ^{32}P y azufre, como ^{35}S . La sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir, ^2H , puede

51

proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que son el resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosificación y, por lo tanto, pueden ser preferidos en algunas
5 circunstancias. Los compuestos de vitamina D marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en las secciones de Ejemplos y Preparaciones adjuntas, usando un
10 reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado utilizado previamente.

Uno de los ejemplos de compuestos de vitamina D de la invención es $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que se sintetiza principalmente a
15 partir de una cantidad de precursores, mediante los túbulos proximales de los riñones. Otra fuente secundaria de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es a través de la conversión de metabolitos menos activos por parte de la piel como respuesta a la luz solar. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ es un secosteroide que ha mostrado
20 regular el influjo y el eflujo de calcio en células, así como la movilización de calcio al esqueleto. Adicionalmente, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tiene otras incidencias celulares independientemente de la regulación del calcio, principalmente mediante la interacción con el receptor de
25 vitamina D (VDR). El VDR es un receptor nuclear; no obstante, también se lo puede encontrar en la región

52

citoplásmica. El consenso es que el VDR, un receptor esteroide ubicado en el núcleo, interactúa con otros receptores como el receptor X retinoide.

5 Mientras que los efectos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ no se comprenden por completo, se sabe que también ejerce una función no calcémica y tiene efectos genómicos debido a su afinidad con el dominio de unión al ADN del VDR. El dominio de unión al ADN del VDR regula la interacción proteína-proteína, así como otros co-factores y la activación del
10 dominio funcional. El dominio de unión al ligando (LBD) es vital para la fosforilación, un factor importante en la actividad transcripcional del VDR.

15 El bajo peso molecular y las propiedades lipofílicas de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ aseguran su ingreso a la membrana celular y su gran afinidad hacia el VDR lo lleva a unir el dominio de unión al ligando del VDR. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ recluta de forma indirecta histona acetilasas, mediante lo cual abre la
20 cromatina. Por consiguiente, los genes diana del co-activador son activados por co-activadores. Por otro lado, sin unión al LBD, el VDR también puede llevar a reprimir la transcripción mediada por las histonas deacetilasas mediante la interacción con otras proteínas
25 represoras. La transcripción génica es mediada por los elementos de respuesta del VDR, que son secuencias

específicas del ADN en las regiones promotoras de los genes.

Además de las acciones genómicas, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ también
5 regula el influjo y el eflujo de calcio y cloruro. Adicionalmente, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula las cinasas de proteína activadas por mitógenos (cinasas MAP), lo que lleva a una rápida inhibición proliferativa y diferenciación celular.

10 El término "profármaco" incluye compuestos que se pueden convertir en condiciones fisiológicas o mediante solvólisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Por consiguiente, el término "profármaco" hace referencia a un precursor metabólico de un compuesto
15 farmacéuticamente aceptable de la invención. Un profármaco puede estar inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte in vivo en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman in vivo con rapidez para proporcionar el
20 compuesto progenitor de la invención, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre o conversión en los intestinos o en el hígado. El compuesto de profármaco a menudo ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad de tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase,
25 Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Ámsterdam)). Un informe sobre profármacos se

proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, tomo 14 y en *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, Anglican Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 5 1987.

La expresión "portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables" incluye, a modo no taxativo, todo adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente 10 edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente de dispersión, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, solvente o emulsionante aprobado por la United States Food and Drug Administration [Administración 15 de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos] como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido y de base. 20

La expresión "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" incluye las sales que retienen las propiedades y la eficacia biológicas de las bases libres, que no son indeseables desde el punto de vista 25 biológico u otro y que están formadas con ácidos inorgánicos como, a modo no taxativo, ácido clorhídrico,

SS

ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido
fosfórico y similares y ácidos orgánicos como, a modo no
taxativo, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido
adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico,
5 ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido
4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-
sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico,
ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido
ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-
10 disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido
2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico,
ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico,
ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido
glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico,
15 ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido
láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico,
ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido
metanosulfónico, ácido múcico, ácido naftaleno-1,5-
disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidrox-
20 2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico,
ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido
propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido
salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido
esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido
25 tiociánico, ácido p-toluenosulfónico, ácido
trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

86

La expresión "sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" incluye las sales que retienen las propiedades y la eficacia biológicas de los ácidos libres y que no son indeseables desde el punto de vista biológico u otro. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo no taxativo, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, a modo no taxativo, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicas, como resinas de amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, poliamina y similares. Las bases orgánicas particularmente preferidas

57

son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención (por ej., un compuesto de vitamina D). Como se utiliza en la presente, el término "solvato" incluye un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de solvente. El solvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. De manera alternativa, el solvente puede ser un solvente orgánico. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser un solvato verdadero mientras que, en otros casos, el compuesto de la invención puede meramente retener agua adventicia o una mezcla de agua más algo de solvente adventicio.

La expresión "composición farmacéutica" incluye formulaciones de un compuesto de la invención (por ej., un compuesto de vitamina D) y un medio generalmente aceptado en la técnica, para el suministro del compuesto biológicamente activo de la invención a un sujeto. Dicho

58

medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables del mismo.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden el
5 compuesto de vitamina D y/o el agente quimioterapéutico de la presente invención se pueden administrar al sujeto por vía oral, sistémica, parenteral, tópica, rectal, nasal, intravaginal o intracisternal. Por supuesto, se proporcionan a través de formas adecuadas para cada vía de
10 administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, ungüento, etc., administración mediante inyección, infusión o inhalación, administración tópica mediante loción o ungüento y mediante supositorios rectales o vaginales.

15

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se utilizan en la presente, incluyen modos de administración sin ser administración enteral y tópica, normalmente mediante
20 inyección e incluyen, a modo no taxativo administración por infusión e inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular,
25 subcapsular, subaracnoide, intraespinal e intraesternal.

59

Las frases "administración sistémica" y "administrado por vía sistémica", como se utilizan en la presente, incluyen la administración de los compuestos de vitamina D de forma indirecta al sistema nervioso central, de forma
5 que ingresen al sistema del sujeto y, por consiguiente, queda sujeta al metabolismo y otros procesos similares, por ejemplo, la administración subcutánea.

En algunos métodos, las composiciones de la invención
10 se pueden administrar por vía tópica a cualquier superficie epitelial. Una "superficie epitelial" incluye un área de tejido que cubre superficies externas del cuerpo o que recubre estructuras huecas, incluyendo, a modo no taxativo, superficies cutáneas y mucosas. Tales superficies
15 epiteliales incluyen superficies orales, faringéales, esofágicas, pulmonares, oculares, óticas, nasales, bucales, linguales, vaginales, cervicales, genitourinarias, alimenticias y anorrectales.

20 Las composiciones se pueden formular en una variedad de formas convenciones empleadas para administración tópica. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación semisólidas y líquidas, como soluciones o suspensiones líquidas, supositorios, irrigaciones, enemas, geles,
25 cremas, emulsiones, lociones, lechadas, polvos, aerosoles, espumas, pastas, ungüentos, pomadas, bálsamos, irrigaciones

o gotas.

Los portadores usados convencionalmente para aplicaciones tópicas incluyen pectina, gelatina y derivados
5 de las mismas, polímeros de ácido poliláctico o ácido poliglicólico o copolímeros de los mismos, derivados de celulosa como metilcelulosa, carboximetilcelulosa o celulosa oxidada, goma guar, goma acacia, goma karaya, goma tragacanto, bentonita, agar, carbómero, fuco, ceratonia,
10 dextrano y derivados de los mismos, goma ghatti, hectorita, plantago ovata, polivinipirrolidona, sílice y derivados de los mismos, goma xantana, caolín, talco, almidón y derivados de los mismos, parafina, agua, aceites vegetales y animales, polietileno, óxido de polietileno,
15 polietilenglicol, polipropilenglicol, glicerol, etanol, propanol, propilenglicol (glicoles, alcoholes), aceites fijos, sales de sodio, potasio, aluminio, magnesio o calcio (como cloruro, carbonato, bicarbonato, citrato, gluconato, lactato, acetato, gluceptato o tartrato).

20

Se pueden aplicar las estrategias estándar de composiciones para agentes tópicos a los compuestos de vitamina D, a los efectos de potenciar el tiempo de residencia y la persistencia del fármaco y mejorar la
25 eficacia profiláctica lograda.

En la aplicación tópica para su uso en el tracto intestinal inferior o la vagina, se puede utilizar un supositorio rectal, un enema, un gel, un ungüento, una solución, una suspensión o un recubrimiento adecuados.

5 También pueden usarse parches transdérmicos tópicos. Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar suministro controlado de las composiciones de la invención al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden realizar disolviendo o dispersando el agente en el

10 medio apropiado.

Las composiciones de la invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Estos pueden prepararse mezclando el

15 agente con un portador no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se disuelva en el recto o la vagina para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja, polietilenglicoles, una cera para

20 supositorios o un salicilato sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y que, por lo tanto, se derrite en el recto o la cavidad vaginal y libera el agente activo. Las composiciones adecuadas para administración vaginal también incluyen composiciones para pesarios,

25 tampones, cremas, geles, pastas, espumas, películas o aerosoles que contienen los portadores conocidos en la

técnica como apropiados. El portador utilizado en las composiciones farmacéuticas de la invención debería ser compatible con la administración vaginal.

5 Para aplicaciones oftálmicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un
10 conservante como cloruro de bencilalconio. De manera alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones se pueden formular en un ungüento como vaselina. Los ejemplos de composiciones oftálmicas incluyen ungüentos, polvos y soluciones oftálmicos y similares.

15

Los polvos y los aerosoles pueden contener, además de los compuestos de vitamina D, portadores como lactosa, talco, hidróxido de aluminio, salicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles
20 pueden contener adicionalmente propelentes habituales, como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.

De manera habitual, un aerosol acuoso se realiza
25 formulando una solución o suspensión acuosa de los compuestos de vitamina D junto con portadores y

estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizantes varían según los requisitos del compuesto particular pero, típicamente, incluyen tensioactivos no iónicos (por ej., Tweens, Pluronicos, polietilenglicol y similares), proteínas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos como glicina, amortiguadores, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas. La generación del aerosol o cualquier otro medio de suministro de la presente invención se puede lograr mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en el caso del suministro por aerosol, el compuesto se proporciona en una forma finamente dividida junto con cualquier portador adecuado con un propelente.

Los propelentes licuados son típicamente gases en condiciones ambiente y se condensan bajo presión. El propelente puede ser cualquiera que sea aceptable y conocido en la técnica, incluyendo propano y butano u otros alcanos inferiores, como los que tienen hasta 5 carbonos. La composición se conserva dentro de un recipiente con un propelente adecuado y una válvula y se mantiene a presión elevada hasta que se libera mediante la acción de la válvula.

Los compuestos de vitamina D también se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo, a modo no taxativo, cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, grageas (usando una base saborizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, como una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite, como un elíxir o jarabe, como pastillas (usando una base inerte, como gelatina y glicerina o sucrosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, cada uno con una cantidad predeterminada de octasulfato de sucrosa y/o agente o agentes antibióticos o anticonceptivos como ingrediente activo. Un compuesto de vitamina D también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se agregan típicamente agentes lubricantes como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se necesitan suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes o de suspensión. Si se desea, también pueden agregarse algunos agentes edulcorantes, saborizantes o colorantes. Se pueden ranurar o preparar comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, como grageas,

cápsulas, píldoras y gránulos, con recubrimientos y membranas, como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También se pueden formular de
5 forma tal de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo que allí se encuentra, usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en diversas proporciones para proporcionar el perfil de liberación deseado u otros matrices de polímeros, liposomas y/o
10 microesferas. Se pueden esterilizar, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril o algún otro medio inyectable
15 estéril inmediatamente antes de su uso. Opcionalmente, estas composiciones pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición tal que liberen el compuesto de vitamina D solamente o preferentemente en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, en
20 forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias y ceras poliméricas. El ingrediente activo también puede encontrarse en forma microencapsulada, si corresponde, con uno o más excipientes como se expresó anteriormente. Las formas de dosificación
25 líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y

elíxires farmacéuticamente aceptables. Además del compuesto activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes
5 solubilizantes y emulsionantes como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino
10 y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones
15 orales también pueden incluir adyuvantes como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

20 Las suspensiones, además de los compuestos de vitamina D, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita,
25 agar-agar y tragacanto y mezclas de los mismos.

Las formas inyectables estériles de los compuestos de vitamina D pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica usando agentes dispersantes o
5 humectantes y agentes de suspensión adecuados.

En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como
10 agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no
15 tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se utilizan
20 convencionalmente como medios solventes o de suspensión. Para este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo insípido, incluyendo, mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como los
25 aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva o aceite de risino, especialmente en sus versiones

polioxietyladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga. Los compuestos de vitamina D representarán algún porcentaje de la dosis total en otras
5 formas de dosificación en un material que forma un producto de combinación que incluye soluciones o suspensiones líquidas, supositorios, irrigaciones, enemas, geles, cremas, emulsiones, lociones, lechadas, polvos, aerosoles, espumas, pastas, ungüentos, pomadas, bálsamos,
10 irrigaciones, gotas y otros.

En una modalidad, el compuesto de vitamina D se puede administrar de forma profiláctica. Para aplicaciones profilácticas, el compuesto de vitamina D se puede aplicar antes de la posible CIM. Se pueden optimizar los tiempos de
15 aplicación para maximizar la eficacia profiláctica del compuesto de vitamina D. Los tiempos de aplicación variarán dependiendo del modo de administración, las dosis, la estabilidad y la eficacia de la composición, la frecuencia de la dosificación, por ej. una única aplicación o
20 dosificaciones múltiples. Un experto en la técnica podrá determinar el intervalo de tiempo más apropiado necesario para maximizar la eficacia profiláctica del compuesto de vitamina D.

25 El compuesto de vitamina D, cuando está presente en una composición, generalmente se encuentra presente en una

cantidad de alrededor del 0.000001% a alrededor del 100%, más preferentemente de alrededor del 0.001% a alrededor del 50% y más preferentemente de alrededor del 0.01% a alrededor del 25% del peso total.

5

En composiciones de la presente invención que comprenden un portador, la composición comprende, por ejemplo, desde alrededor del 1% a alrededor del 99%, preferentemente de alrededor del 50% a alrededor del 99% y 10 más preferentemente de alrededor del 75% a alrededor del 99% en peso de al menos un portador.

Asimismo, los componentes separados de las composiciones de la invención se pueden mezclar previamente o cada componente se puede agregar por separado al mismo 15 ambiente de acuerdo con una dosificación predeterminada a los efectos de lograr el nivel de concentración deseado de los componentes del tratamiento y en la medida en que los componentes eventualmente se mezclen de forma íntima entre sí. Adicionalmente, la presente invención se puede 20 administrar o suministrar de forma continua o intermitente.

En algunas modalidades, el compuesto de vitamina D se formula como una solución estéril que comprende entre alrededor de 50 µg/mL y alrededor de 400 µg/mL, por 25 ejemplo, entre alrededor de 100 µg/mL y 350 µg/mL, entre alrededor de 150 µg/mL y alrededor de 300 µg/mL o entre

20

alrededor de 200 µg/mL y alrededor de 250 µg/mL del compuesto de vitamina D. En aun otras modalidades, el compuesto de vitamina D se formula como una solución estéril que comprende entre alrededor de 50 µg/mL y
5 alrededor de 100 µg/mL, por ejemplo, entre alrededor de 55 µg/mL y alrededor de 95 µg/mL, entre alrededor de 60 µg/mL y alrededor de 90 µg/mL, entre alrededor de 65 µg/mL y alrededor de 80 µg/mL y entre alrededor de 70 µg/mL y alrededor de 75 µg/mL del compuesto de vitamina D. En aun
10 otras modalidades, el compuesto de vitamina D se formula como una solución estéril que comprende entre alrededor de 300 µg/mL y alrededor de 400 µg/mL, por ejemplo, entre alrededor de 310 µg/mL y 380 µg/mL, entre alrededor de 330 µg/mL y alrededor de 370 µg/mL o entre alrededor de 340
15 µg/mL y alrededor de 350 µg/mL del compuesto de vitamina D. En una modalidad, comprende alrededor de 75 µg/mL del compuesto de vitamina D. En otra modalidad, la formulación comprende alrededor de 345 µg/mL del compuesto de vitamina D. En una modalidad adicional, el compuesto de vitamina D
20 es calcitriol.

En otras modalidades, la formulación comprende adicionalmente etanol desnaturalizado anhidro y polisorbato 20. En aun otras modalidades, la formulación se diluye 1:10
25 en 0.9% de solución de cloruro de sodio antes de la administración al sujeto.

71

En algunas modalidades, el compuesto de vitamina D se prepara como una formulación de calcitriol estéril de entre alrededor de 50 µg/mL y alrededor de 400 µg/mL en un
5 vehículo de etanol desnaturalizado anhidro (EE.UU) de graduación 200, USP (90% p/p) y polisorbato 20, USP (4% p/p) y se diluye 1:10 en 0.9% de solución de cloruro de sodio (USP) antes de la administración al hospedador.

10 En algunas modalidades, el compuesto de vitamina D se prepara como una formulación de calcitriol estéril a 75 µg/mL o 345 µg/mL en un vehículo de etanol desnaturalizado anhidro (EE.UU) de graduación 200, preferentemente de grado USP o mejor (96% p/p) y polisorbato 20, preferentemente de
15 grado USP o mejor (4% p/p) y se diluye 1:10 en 0.9% de solución de cloruro de sodio (de grado USP o mejor) antes de la administración al hospedador.

De acuerdo con la presente descripción, un compuesto
20 de vitamina D, como vitamina D3 o análogos, metabolitos, derivados y/o miméticos del mismo, se pueden administrar junto con agentes quimioterapéuticos para disminuir efectos secundarios indeseados de estos agentes quimioterapéuticos, incluyendo la CIM. Los compuestos de vitamina D se pueden
25 administrar anterior, simultánea o posteriormente a la administración del agente quimioterapéutico para

proporcionar el efecto deseado.

Sin intención de quedar limitados por ninguna teoría particular, los métodos de la presente invención pueden
 5 mejorar la mielosupresión aumentando la disponibilidad de progenitores de células madre pluripotentes. Tales métodos se pueden utilizar en combinación con una terapia estándar (por ej., las que utilizan el factor de estimulación de granulocitos o G-CSF) para aumentar la proliferación de
 10 células mieloides y/o mejorar su movilización desde la médula ósea, mediante lo cual se disminuye la dosis y la administración de factores de estimulación de colonias (CSF), así como el tiempo de recuperación luego de la quimioterapia.

15 Los compuestos de vitamina D de la invención pueden modular los progenitores de médula ósea y las células estromales antes de la administración de agentes antineoplásicos. Los métodos de la presente se pueden utilizar en combinación con una terapia estándar (por ej.,
 20 las que utilizan G-CSF) para aumentar la proliferación de células mieloides y/o mejorar su movilización desde la médula ósea, mediante lo cual se disminuye la dosis y la administración de factores de estimulación de colonias (CSF), así como el tiempo de recuperación luego de la
 25 quimioterapia.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para determinar la dosificación óptima de los compuestos de vitamina D objeto de la presente (como la vitamina D3), incluyendo derivados, análogos y/o metabolitos activos de los mismos, que se pueden administrar a un paciente. En algunas modalidades, los compuestos de vitamina D de la invención se pueden administrar a células mieloides de un hospedador (algunas veces referido en la presente, en algunas modalidades, como paciente) para determinar una dosis terapéutica óptima. Preferentemente, la dosis terapéutica óptima protege las células mieloides sin provocar un efecto hipercalcémico.

Los métodos que se pueden utilizar para detectar la viabilidad de las células mieloides se conocen en la técnica e incluyen (a modo no taxativo), exclusión manual o automática con azul de triptano, exclusión con tinción, métodos que usan tintes de exclusión fluorométrica, microscopía inmunofluorescente y directa, el uso de isótopos radioactivos y centelleo para determinar la función o la viabilidad celular, el uso de ensayos de colonias como ensayos de formación de colonias con agar semisólido o ensayos de metilcelulosa, métodos para detectar marcadores tempranos de apoptosis usando diferentes sustratos como caspasas y cualquier otro método manual o automático mediante el cual se pueda determinar si

una dosis específica del compuesto de vitamina D objeto de la presente es citotóxica.

Se debe tener en cuenta que se entiende que todas las
5 modalidades descritas en la presente (en lo que precede y a continuación) se pueden combinar con cualquier otra modalidad o modalidades cuando corresponda, incluyendo modalidades descritas solamente con respecto a uno de los aspectos de la invención y modalidades descritas con
10 respecto a diferentes aspectos de la invención.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar
15 modalidades de la presente invención. Estos ejemplos pretenden ser solamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención de ninguna forma. Las partes y los porcentajes se presentan en peso, salvo que se indique lo contrario. Como se utiliza en la presente, "temperatura
20 ambiente" hace referencia a una temperatura de alrededor de 20°C a alrededor de 25°C.

Ejemplo 1: Efecto quimioprotector de 1,25(OH)₂D₃

25

Materiales y métodos

75

1,25(OH)₂D₃, G-CSF y GM-CSF recombinante humano e histopaque 1077 fueron adquiridos de Sigma-Aldrich (San Luis, MO). La 4-hidroxiperoxycilofosfamida (4HC), el metabolito activo del fármaco quimioterapéutico

5 ciclofosfamida, se obtuvo del Duke Comprehensive Cancer Center. El agar de grado de cultivo tisular, el suero bovino fetal (FCS) y el medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) en polvo se obtuvieron de Invitrogen (Carlsbad, CA). Las células madre progenitoras en

10 circulación periféricas se obtuvieron mediante venipunción de la vena safena de un donante masculino saludable en tubos de ensayo vacutainer de heparina sódica (Becton, Dickinson and Company, Franklyn Lakes NJ). La capa leucocitaria se obtuvo mediante centrifugación en gradiente

15 usando histopaque 1077 según las instrucciones del fabricante. Las células se lavaron dos veces con RMPI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal (Invitrogen).

Se usó un ensayo de formación de colonias que incluía medio semisólido formulado con DMEM y 0.5% de agar. Para

20 estos cultivos, se colocaron células mononucleares a una concentración de alrededor de 2.5×10^5 células/mL y se agregaron GM-CSF y G-CSF a una concentración de alrededor 100 U/mL. Las células se cultivaron durante 14 días en una incubadora con 5% de CO₂, con 100% de humedad a 37°C.

25

Al final del período de cultivo, las colonias (grupos

de 50 células o más) se contaron usando un microscopio invertido mediante dos visualizadores independientes.

Resultados

5

Las células madre periféricas se separaron de forma aleatoria en 4 grupos a una concentración de 5×10^5 células/mL en DMEM complementado con 10% de suero bovino fetal. El grupo 1 fue un control sin tratar, el grupo 2 se incubó durante 24 horas con 0.05 $\mu\text{g/mL}$ de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, el grupo 3 se incubó durante 24 horas con 0.05 $\mu\text{g/mL}$ de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y el grupo 4 no se trató. Las células se lavaron con DMEM con 10% de suero bovino fetal. Los grupos 3 y 4 luego se incubaron con 25 $\mu\text{g/mL}$ de 4-HC durante 20 horas. Posteriormente, todos los grupos se lavaron dos veces como se describió anteriormente. Luego las células se colocaron en placas en medio de agar semisólido como se describió anteriormente.

20 Los resultados de los 4 grupos descritos se muestran en la Tabla 1 a continuación. Los resultados confirman el efecto quimioprotector de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

TABLA 1: Conteos de colonias a los 14 días

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
Control sin tratar	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$	$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 + 4\text{-HC}$	4-HC

77

50± 7	48± 6	37± 5	0 ± 0
-------	-------	-------	-------

*Los resultados son medias de experimentos realizados en cuádruplicado, ± la desviación estándar.

También se obtuvieron microfotografías de las colonias mieloides y estas se proporcionan en las Figuras 1A, 1B y 1C. La Figura 1A muestra una colonia mieloide normal derivada de sangre periférica complementada con factores de crecimiento. Como se puede observar en la Figura 1B, con 1,25(OH)₂D3 en una dosis de protección, también se observaron colonias mieloides. Adicionalmente, las colonias se observaron en placas donde 1,25(OH)₂D3 brindó protección contra la toxicidad inducida por 4-HC (Figura 1C), mientras que no se observaron colonias en placas con 4-HC solamente. Esto demuestra que 1,25(OH)₂D3, en una dosis de 0.05 µg/mL durante 24 horas, protege a los progenitores mieloides contra el efecto de tóxicos como 4-HC.

Se aplicaron dosis diversas de 1,25(OH)₂D3 a las células mieloides. Se proporciona como Figura 2 una gráfica de los efectos de 1,25(OH)₂D3 en células mieloides. La viabilidad de las células mieloides se determinó mediante exclusión con azul de triptano luego de una exposición de 24 horas a dosis diversas de 1,25(OH)₂D3. Para estos experimentos, se incubaron 2.5 × 10⁵ células/mL con diferentes dosis de 1,25(OH)₂D3 (0.01 µg/mL, 0.1 µg/mL, 0.5

µg/mL, 0.75 µg/mL, 1 µg/mL y 10 µg/mL) durante 24 horas en RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal. Como se puede observar en la Figura 2, en una dosis de protección óptima de 0.05 µg/mL, la viabilidad fue del 90%.

5

Ejemplo 2: Dosis elevada de régimen no calcémico (NCR) de API 31543 (Calcitriol) para el tratamiento de la mielosupresión inducida por la quimioterapia (CIMS)

10 El objetivo de este estudio es evaluar el posible efecto protector contra la CIMS del artículo de prueba, el compuesto 31543 (Calcitriol, USP), usando un modelo animal de CIMS de diversas secuencias con MIAC51, una línea celular de cloroleucemia de rata desarrollada mediante la
15 instilación gástrica de 20-metilcolantreno y la inyección posterior de las células cloroleucémicas en ratas neonatas. La línea celular resultante es una leucemia mielógena maligna con características de cloroleucemia humana (leucemia, ascitis por leucemia y formación de cloroma).

20 En este estudio se usan dos concentrados separados estériles de calcitriol. Específicamente, los concentrados estériles de calcitriol de 75 µg/mL y 345 µg/mL se preparan en un vehículo de etanol desnaturalizado anhidro de graduación 200, USP (96% p/p) y Polisorbato 20, USP (4%
25 p/p). Los concentrados se diluyen 1:10 al momento de su uso con solución para inyección de cloruro de sodio (0.9%),

29

USP. Por ejemplo, una alícuota de 1.0 mL del concentrado de 75 µg/mL de Calcitriol mezclado con 4.0 mL de solución para inyección de cloruro de sodio proporciona una solución de alícuota de 15 µg/mL de calcitriol. La inyección de 0.17 mL de la alícuota suministra aproximadamente 2.6 µg de calcitriol. Una alícuota de 1.0 mL de los 345 µg/mL de concentrado mezclado con 4.0 mL de solución para inyección de cloruro de sodio (0.9%) proporciona aproximadamente 69 µg/mL de solución de alícuota de calcitriol. La inyección de 0.15 mL de esta alícuota suministra 10.4 µg de calcitriol. La concentración más baja se usa para las ratas jóvenes (21 días de edad) y la concentración más alta de calcitriol se usa para su suministro a ratas mayores (49 días de edad).

15

El control de vehículo es el concentrado de vehículo de etanol desnaturalizado anhidro de graduación 200, USP (96% p/p) y Polisorbato 20, USP (4% p/p) diluido con solución para inyección de cloruro de sodio (0.9%), USP a una tasa de dilución equivalente (1 mL de vehículo concentrado + 4 mL de solución salina isotónica). La concentración de dosificación final se determina por adelantado a través de un estudio de dosificación preliminar en el modelo animal.

25

En este estudio se utilizan ratas Sprague Dawley

(cachorros de rata de 10 días, preferentemente de camadas naturales). En un estudio realizado por Peter et al., la administración de vinblastina a ratas Lewis macho llevó a una disminución aguda del conteo total de leucocitos y el
5 conteo absoluto de neutrófilos (ANC) (Peter et al., 1998). Adicionalmente, Peter et al. demostraron que las ratas son una excelente contraparte para los humanos con respecto al factor de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF). Por consiguiente, en las ratas, la aparición de la
10 neutropenia según se evalúa mediante el nadir del ANC, está bien caracterizada. Adicionalmente, el modelo de rata también tiene la ventaja de responder a las quimioterapias mielosupresoras que se usan frecuentemente, como ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel y combinaciones
15 de los mismos (Jimenez y Yunis, 1992). El modelo de leucemia en ratas neonatas desarrollado por el Dr. Jiménez es el único modelo de cloroleucemia en ratas en el mundo y proporciona una óptima oportunidad para analizar de forma simultánea cualquier efecto del compuesto de prueba en el
20 desarrollo de la CIM, el tratamiento de la leucemia, la posible interacción con agentes quimioterapéuticos y el efecto del agente de prueba en la prevención de la CIM.

Las ratas se mantienen en camadas de 10 hasta los 21
25 días de edad. En el día 21, las ratas se separan y se alojan en pares con un único número identificador asignado.

Para estos experimentos hay dos niveles:

Etapa 1: Cachorros de rata de 14 a 32 días de edad. En el día 15 se inyectan células MIAC51. Se administra un
5 primer pulso del vehículo o API 31543 en el día 21 y se proporcionan 3 regímenes diferentes de quimioterapias que comienzan en el día 22 y terminan en el día 24. El nadir del conteo total de leucocitos se observa entre los días 4 y 6 luego de la administración de la quimioterapia,
10 mientras que se produce entre los días 2 y 7 para NCA (Peter et al., 1998). Los cultivos pos-mortem de médula ósea y las mediciones de calcio se realizan en los días 22 y 26. Se realizan un conteo final de sangre y cultivo de médula ósea en un porcentaje de animales en el día 32. Los
15 animales con leucemia evidente se sacrifican.

Etapa 2: ratas de 47 a 60 días de edad. En el día 47, se sacrifican las ratas con leucemia avanzada. En el día 48, se administra un segundo pulso de vehículo o artículo
20 de prueba. Los análisis de cultivos de médula ósea y nivel de calcio en plasma se realizan en el día 49 para evaluar el efecto del artículo de prueba en la médula ósea. La quimioterapia comienza y continúa hasta el día 52. En el día 54, se analizan un segundo cultivo de células de médula
25 ósea y niveles de calcio. Finalmente, los animales se sacrifican en el día 60, luego de un conteo sanguíneo

completo.

La Tabla 2 presenta el diseño del estudio:

Tabla 2

Número del grupo	Cantidad de cachorros por grupo	Tratamiento (vehículo o calcitriol)	Régimen de quimioterapia	Cantidad de cachorros
Etapa 1: cachorros de 14 a 32 días de edad				
I	60	Vehículo	Ciclofosfamida	Total 120
	60	Calcitriol	a	
II	60	Vehículo	Ciclofosfamida	Total 120
	60	Calcitriol	a Doxorubicina	
III	60	Vehículo	Ciclofosfamida	Total 120
	60	Calcitriol	a Doxorubicina Paclitaxel	
Etapa 2: cachorros de 47 a 60 días de edad				
I	10	Vehículo	Ciclofosfamida	Total 20
	10	Calcitriol	a	
II	40	Vehículo	Ciclofosfamida	Total 80
	40	Calcitriol	a Doxorubicina	
III	40	Vehículo	Ciclofosfamida	Total 80
	40	Calcitriol	a Doxorubicina Paclitaxel	

5

El vehículo y el artículo de prueba se administran por vía intravenosa y las quimioterapias se inyectan por vía intraperitoneal.

La dosis de calcitriol usada en la terapia de pulso para la mielodisplasia es de 45 μg . Usando el cálculo de Mosteller, para una persona promedio con una altura de 5'8" [1.767 mts], con un peso ideal de 151 libras [68 kg], el
5 área de superficie corporal (BSA) es de 1.81 m^2 (Halls, 2008). Por consiguiente, la dosis para humanos es de 25 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ (Whitehouse y Curd, 2007). Para calcular el BSA, se usa el cálculo de Meeh-Rubner $\text{Ab} = \text{km}^{2/3}$. El área de superficie epitelial (SSA) se puede estimar con una
10 precisión prácticamente absoluta ($r = >0.9$) (Spiers y Candas, 1984).

Para una rata de 21 días de edad, el SSA es de 102 cm^2 , mientras que para una rata de 49 días de edad, el SSA
15 es de 399 cm^2 . Por consiguiente, la dosis de pulso inicial de calcitriol que se evalúa es de aproximadamente 2.6 μg para la rata de 21 días de edad y de aproximadamente 10 μg para la de 49 días de edad. Se evalúa un intervalo de dosis, por ejemplo, entre 0.26 μg y 2.6 μg para la rata de
20 21 días de edad y entre 1 μg y 10 μg para la de 49 días de edad, para determinar si esta dosis es correcta o si se debería aumentar o disminuir.

El vehículo y el artículo de prueba se administran en
25 el día previo a la quimioterapia tanto en el primero como en el segundo ciclo. El artículo de prueba se dosifica como

se indicó anteriormente, por ej., a 2.6 µg o 10 µg, en el primero y segundo ciclo. Las quimioterapias se proporcionan con base en el peso en un volumen de aproximadamente 100 µL por vía intraperitoneal. La tabla 3 a continuación
 5 proporciona las dosis y los cronogramas de quimioterapia.

Tabla 3

Régimen de quimioterapia		
	Dosis	Cronograma
Ciclofosfamida	150 mg/kg	1 × 1 día
Ciclofosfamida	100 mg/kg	1 × 1 día
Doxorubicina	25 mg/kg	1 × 3 días
Ciclofosfamida	100 mg/kg	1 × 1 día
Doxorubicina	25 mg/kg	1 × 3 días
Paclitaxel	10 mg/kg	1 × 3 días

Los animales se controlan diariamente para estudiar
 10 el letargo, la anorexia u otros signos de malestar en respuesta a la quimioterapia. Todos los animales que mostraban signos de leucemia prematura como ascitis por leucemia se sacrifican rápidamente y se registran.

15 Para inyectar células MIAC51, se sujetan manualmente ratas de quince días de edad y se tiran suavemente sus patas derechas. El área de inyección se limpia con un hisopo con alcohol. Luego se inyectan 1 × 10⁵ células MIAC51 por vía intraperitoneal.

20 Para administrar artículo de prueba y de control en el primer pulso de calcitriol, cada camada de ratas recibe vehículo o artículo de prueba por vía intravenosa a través

de la vena caudal en un volumen de 100-200 μ L.

Para administrar artículo de prueba y de control en el segundo pulso de calcitriol, los sobrevivientes que
5 demostraron estar libres de cáncer de acuerdo con el análisis hematológico se anestesian con un cóctel de cetamina/xilazina (50 mg/kg y 5 mg/kg, respectivamente) en el día 48 y el compuesto de prueba o el artículo de control se inyecta por vía intravenosa a través de la vena caudal
10 por segunda vez.

Para administrar la primera secuencia de quimioterapia en las ratas de 22 días de edad, que reciben un régimen de quimioterapia, régimen de quimioterapia y
15 artículo de prueba o régimen de quimioterapia y vehículo (por ej., como se describió en la Tabla 3 precedente), se obtiene un peso promedio de cada camada y se usa para preparar una concentración adecuada de quimioterapia.

20 Luego las quimioterapias se inyectan por vía intraperitoneal en un volumen de aproximadamente 100 μ L, de acuerdo con el peso individual de los animales, usando jeringas de insulina de 1/2 cc de calibre 29. Para esa edad la anestesia no es necesaria. Las patas derechas se tiran
25 suavemente y el área de la inyección se limpia con un hisopo con alcohol.

Para administrar la segunda secuencia de quimioterapia a las ratas de 49 días de edad, que reciben un régimen de quimioterapia, régimen de quimioterapia y artículo de prueba o régimen de quimioterapia y vehículo (por ej., como se describió en la Tabla 3 precedente), se obtiene un peso promedio de las ratas y se usa para preparar una concentración adecuada de quimioterapia. Luego los animales se anestesian con cetamina/xilazina antes de la inyección de agentes antineoplásicos. Las quimioterapias se inyectan por vía intraperitoneal en un volumen de aproximadamente 100 μ L, de acuerdo con el peso individual de los animales, usando jeringas de insulina de 1/2 cc de calibre 29.

15

Las quimioterapias usadas en los experimentos se preparan en una campana química y se transfieren a tubos cónicos de polipropileno de 50 mL y se tapan herméticamente. El paclitaxel se disuelve a una concentración de 50 mg/mL en DMSO, se separa en alícuotas y se almacena a -20°C antes de su uso. Para mejorar la solubilidad de la ciclofosfamida en agua destilada, se agregan 750 mg de D-manitol/1 g de ciclofosfamida. La doxirubicina es completamente soluble en agua destilada.

25

Los tubos que contienen las quimioterapias en polvo

se tapan herméticamente y se transfieren al gabinete de bioseguridad donde se diluyen usando agua destilada de acuerdo con la dosificación preferida predeterminada para el peso de los animales (aproximadamente 100 µL/rata). El
5 recipiente con las quimioterapias solubles en agua y/o el D-manitol luego se filtra hasta hacerlo estéril usando un filtro de membrana de unión de baja proteína de 0.2 µm y una jeringa en un tubo cónico estéril de polipropileno. Las soluciones madre estériles de etoposida y paclitaxel se
10 pueden mezclar con las otras quimioterapias en agua destilada y luego se filtran en tubos de polipropileno de acuerdo con el peso promedio de las ratas. Las quimioterapias se transfieren a jeringas individuales de 1/2 cc de calibre 29 (Becton Dickinson and Company) en
15 condiciones estériles.

Las células MIAC51 se cultivan en una incubadora con 5% de CO₂ con 100% de humedad a 37°C, como se describió anteriormente (Jimenez y Yunis, 1987, incorporado a modo de
20 referencia). Las células se cultivan en frascos tratados con cultivos no tisulares (Falcon) en medio RPMI 1640 (Gibco Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con L-glutamina y 10% de suero bovino fetal (Gibco Invitrogen, Carlsbad, CA). Antes de la inyección de células en los
25 animales, se cultivan hasta una confluencia del 50% y se recogen en tubos cónicos. Las células luego se centrifugan

a 600 g durante 10 minutos a temperatura ambiente y se vuelven a suspender a una concentración de 1×10^6 en RPMI 1640 sin suero bovino fetal. La suspensión celular luego se transfiere a jeringas de insulina de 1/2 cc de calibre 29
5 en condiciones estériles.

Para ensayar la actividad de formación de colonias de los progenitores de médula ósea y las células MIAC51, las células de médula ósea se obtienen como se describió
10 anteriormente (Jimenez y Yunis, 1988) y se lavan con DMEM libre de suero. Luego las células se suspenden hasta una concentración de 1×10^6 /mL y se colocan en capas en un gradiente para centrifugación durante 40 minutos a 400 g. El sedimento que se encontró entre el medio y el gradiente
15 luego se aspira cuidadosamente y se lava dos veces en DMEM libre de suero. Finalmente, se prepara una suspensión celular que contiene 1×10^5 células/mL en DMEM complementado con 10% de suero bovino fetal y se incuba en placas de cultivo tisular durante 3 horas. Las células no
20 adherentes se aspiran y se transfieren a placas de cultivo de agar semisólido.

Para preparar medio de agar semisólido, se reconstituye MEM en polvo en agua de grado de cultivo
25 tisular hasta una concentración de 2 X. Luego se agrega el agar (0.3%) y la mezcla se hace entrar en ebullición hasta

que el agar se disuelva por completo (Perkins y Yunis, 1986). El medio se enfría hasta 37°C y luego se agregan los aminoácidos esenciales que se puedan haber agotado durante el proceso de ebullición. El medio semisólido luego se distribuye en grupos de pocillos múltiples, llenando un pocillo con agua de grado de cultivo tisular para evitar mayor evaporación. En este punto, se agrega G- o GM-CSF siguiendo el procedimiento del fabricante y se agregan la suspensión celular de médula ósea o las células MIAC51 usando con cuidado una pipeta para evitar las burbujas. Las colonias se cuentan 7 días después.

Para preparar portaobjetos teñidos con agar semisólido, las placas se fijan luego de 7 días con una dilución de 30% de ácido acético en etanol durante 30 minutos, seguido por etanol absoluto, 30 % de etanol y 50% de etanol en intervalos de 3 minutos. En lo sucesivo, el contenido de las placas se transfiere a un portaobjetos de vidrio de 3 pulgadas por 2 pulgadas y se tiñe con hematoxilina de alumbre de Harris. Las colonias se califican como se describió anteriormente (Jimenez y Yunis, 1988).

Para realizar el análisis hematológico, se realizan frotis de sangre en ambas secuencias de quimioterapia, desde el día previo al pulso de calcitriol hasta 10 días

después. Los animales se anestesian usando un cóctel de cetamina 50 mg/kg/xilazina 5 mg/kg. La vena caudal se limpia con un hisopo con alcohol y se punza usando una jeringa estéril de calibre 29 y se obtienen 50 µL de sangre para realizar un frotis de sangre. Para los conteos de sangre, se obtiene un volumen pequeño de sangre y se usa para contar las células en un contador de sangre. La presencia de células mieloides y MIAC51 en frotis de sangre periférica se evalúa mediante tinción de rutina de portaobjetos usando tintura de Wright.

En los días 22, 26, 49 y 53, se extrae sangre de 3 animales mediante punción cardíaca. Todas las muestras de sangre se recogen en un frasco para el análisis de los niveles de calcio. Todos los animales utilizados para los cultivos de médula ósea se anestesiaron y exsanguinaron antes de obtener la médula ósea.

Para recoger la médula ósea femoral, los animales se exsanguinaron como se describió anteriormente. Usando un bisturí tamaño 20, se realizó una incisión en el área inguinal y se cortan los músculos. Usando pinzas estériles, se desbridó el hueso hasta poder observar fácilmente la superficie epifiseal. Los fémures luego se separan de sus articulaciones usando un cortador de huesos estéril. Se cortan ambos extremos del hueso y se usa una jeringa de 5

91

mL equipada con una aguja de calibre 18 para pasar RPMI 1640 complementado con 10% de suero bovino fetal a través del fémur. La suspensión de médula ósea restante luego se enriquece mediante centrifugación en gradiente usando histopaque 1077. Luego de 2 lavados con medio, se obtiene una rica preparación celular mononuclear. Para realizar frotis de médula ósea, la suspensión se fija en portaobjetos usando un citocentrifugador (Shandon, NY). El conteo real se calcula contabilizando el factor de dilución del lavado de medio. La presencia de células mieloides y MIAC51 en frotis de médula ósea se evaluó mediante tinción de rutina de portaobjetos usando tintura de Wright.

Se evalúan tanto el artículo de prueba como el vehículo en sí. Cada grupo consiste en 60 animales, lo cual es estadísticamente significativo para este estudio. Todos los animales se inyectan con MIAC51 al cumplir 15 días de edad.

Los regímenes más mielosupresores se usan para este estudio, incluyendo 3 regímenes de quimioterapia: ciclofosfamida, ciclofosfamida y doxorubicina, así como ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel. Todos los grupos reciben MIAC51. Los grupos son: solamente quimioterapia, quimioterapia + vehículo, quimioterapia + artículo de prueba (un total de 180 animales por régimen de

quimioterapia). La cantidad final de animales utilizados es: 3 regímenes de quimioterapia de combinación x 180 animales = 540 ratas.

5 Para obtener un polvo de 0.8 y $\alpha = 0.05$ con una diferencia absoluta del 20%, se pueden necesitar 36 animales por grupo. La tasa de remisión con la ciclofosfamida es de al menos 20%. De acuerdo con el análisis de poder, el tamaño mínimo de muestra para lograr
10 relevancia estadística es de 36 animales. Por lo tanto, se agregan 4 animales más a cada grupo para considerar la tasa de rotación del modelo del 10%.

El análisis del efecto de las quimioterapias y el
15 compuesto protector en las articulaciones se realiza usando un análisis de varianza de doble sentido, con atención específica en la interacción entre los compuestos, la quimioterapia y el desarrollo de CIMS. Una interacción significativa indica sinergia o antagonismo entre ambos. Al
20 análisis de varianza lo sigue una comparación en pares de las diferencias entre las respuestas al compuesto protector en presencia o ausencia de quimioterapia o leucemia. Finalmente, el desarrollo de leucemia se compara usando la prueba de probabilidad exacta de Fischer. Todas las
25 comparaciones se realizan en $\alpha = 0.05$.

Ejemplo 3: Dosis elevada de régimen no calcémico de
Calcitriol para el tratamiento de la mielosupresión
inducida por la quimioterapia: Estudio usando el modelo de
regímenes de quimioterapia múltiple (MC<R) de ratas con
5 cloroleucemia

Para el primer ciclo de experimentos, se inyectaron ratas Long Evans de 15 días de edad con MIAC51. En el día 21, las ratas se separaron de forma aleatoria en 3 grupos para cada régimen de quimioterapia donde el Grupo I recibió
10 vehículo y el Grupo II recibió 10 µg de calcitriol. Se suministró una dosis de pulso de vehículo o calcitriol cuatro días antes de la administración de quimioterapia. Cada uno de los grupos I y II se separó el día 21 en 3 grupos que recibieron los siguientes regímenes
15 quimioterapéuticos: ciclofosfamida (150 mg/kg), ciclofosfamida y doxorubicina (100 mg/kg, 25 mg/kg, respectivamente) y ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel (100 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, respectivamente). Desde el día 20 hasta el día 32, se
20 realizaron conteos completos de granulocitos mediante la punción de la vena caudal con una jeringa de calibre 27, mientras que los animales se sostenían manualmente.

Como se muestra en las Figuras 3(a) a 3(c), los
25 conteos absolutos de neutrófilos (ANC) en la línea de base antes de la administración de quimioterapia variaron de

3621 ±154 mm³ a 3000 ±254 mm³. Luego de administrar la quimioterapia, los valores del ANC disminuyeron significativamente entre los días 24 y 27, como se muestra en las Figuras 4-6 y en la Tabla 4, a continuación.

5

Tabla 4

Régimen de tratamiento	Nadir del ANC sin tratamiento con calcitriol	Nadir del ANC con tratamiento con calcitriol
Ciclofosfamida	245 ± 25 /mm ³	2154 ± 147 /mm ³
Ciclofosfamida y doxorubicina	200 ± 25 /mm ³	2365 ± 145 /mm ³
Ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel	180 ± 38/mm ³	2365 ± 125 /mm ³

Estos resultados demuestran que la administración de calcitriol disminuye de forma significativa el nadir del ANC tras la administración de los tres regímenes de quimioterapia.

Los cultivos de médula ósea se realizaron en los días 22, 25 y 32. En el día 32, se realizó un conteo completo de leucocitos en todos los animales y los que resultaron positivos para MIAC51 se sacrificaron. Los cultivos de médula ósea avalaron los datos del ANC, como se ilustra en las Figuras 4-6. Para el régimen de ciclofosfamida, el control en el día 22 fue de 85 ±24 colonias; para el grupo

95

que recibe ciclofosfamida y vehículo, el conteo de colonias fue de 5 ± 1 colonias y para el grupo que recibe ciclofosfamida y calcitriol, el conteo de colonias fue de 56 ± 17 colonias (Figura 4a). En el día 25, los valores de control fueron de 76 ± 9 colonias, mientras que los cultivos de médula ósea de rata tratada con ciclofosfamida y vehículo fueron de 12 ± 4 colonias. La administración de calcitriol dio como resultado un aumento significativo en los conteos de colonias, hasta 80 ± 15 colonias (Figura 5a). Se pueden observar resultados similares con los otros dos regímenes de quimioterapia (Figuras 4(b), 4(c), 5(b) y 5(c)).

Para el segundo ciclo de quimioterapia, los sobrevivientes se volvieron a separar de forma aleatoria y se trataron con los mismos regímenes. Los conteos de neutrófilos se midieron punzando la vena caudal como se describió anteriormente. El segundo pulso de calcitriol se administró en el día 48 y la quimioterapia comenzó con las dosis mencionadas anteriormente. En el día 52, las ratas se separaron de forma aleatoria en 3 grupos para cada régimen de quimioterapia. En cada régimen de quimioterapia, el Grupo I recibió solamente vehículo y el Grupo II recibió $20 \mu\text{g}$ de calcitriol.

En los días 32 a 60, el ANC de línea de base antes de

96

la administración de quimioterapia varió entre 3330 $\pm$ 135 mm³ y 3005 $\pm$ 142 mm³. Como se observó en el primer ciclo descrito anteriormente, tras la administración de quimioterapia durante el segundo ciclo, los valores del ANC disminuyeron de forma significativa entre los días 36 y 39, como se ilustra en la Figura 7 y la Tabla 5, a continuación.

Tabla 5

Régimen de tratamiento	Nadir del ANC sin tratamiento con calcitriol	Nadir ANC con tratamiento con calcitriol
Ciclofosfamida	236 $\pm$ 32 /mm ³	2451 $\pm$ 235 /mm ³
Ciclofosfamida y doxorubicina	27 $\pm$ 8 /mm ³	2417 $\pm$ 136 /mm ³
Ciclofosfamida, doxorubicina y paclitaxel	240 $\pm$ 6/mm ³	2364 $\pm$ 136 /mm ³

Estos resultados demuestran que la administración de calcitriol brinda una protección significativa contra la neutropenia inducida por la quimioterapia en los tres regímenes de quimioterapia.

Los cultivos de médula ósea se realizaron los días 49, 52 y 60 (datos mostrados en las Figuras 8-10). Nuevamente, los cultivos de médula ósea avalaron los datos del ANC. Para el régimen de ciclofosfamida, en el día 40, el control fue de 90 $\pm$ 15 colonias; para el grupo que recibió ciclofosfamida y vehículo, el conteo de colonias fue de 4.5 $\pm$ 1 colonias y para el grupo que recibió

97

ciclofosfamida y calcitriol, el conteo de colonias fue de 82 $\pm$ 25 colonias. En el día 52, los valores de control fueron de 98 $\pm$ 26 colonias, mientras que los cultivos de médula ósea de rata tratada con ciclofosfamida fueron de 5 7 $\pm$ 2.5 colonias. La administración de calcitriol dio como resultado un aumento significativo en los conteos de colonias, con 86 $\pm$ 25 colonias. Se observaron resultados similares con los otros dos regímenes de quimioterapia.

10 También se midieron los niveles de calcio en los días 22, 25, 32, 49, 52 y 60 y los resultados se resumen en la Tabla 6. En el caso de la ciclofosfamida, los niveles de calcio de control variaron de 10.05 $\pm$ día 22 [sic], 10 $\pm$ 0.5 en el día 25 y 10.5 $\pm$ 0.3 en el día 32. En ratas que 15 recibieron ciclofosfamida, un único pulso de calcitriol no indujo hipercalcemia. Se observaron resultados similares con los otros dos regímenes de quimioterapia.

Tabla 6

Niveles de calcio (mg/dL)		Día 22	Día 25	Día 32	Día 49	Día 52	Día 60
ciclofosfamida	Control	10 $\pm$ 0.5	10 $\pm$ 0.5	10 $\pm$ 0.3	10.2 $\pm$ 0.3	11 $\pm$ 0.4	10 $\pm$ 0.3
	Quimio + Vehículo	11 $\pm$ 0.3	9.5 $\pm$ 0.2	9.5 $\pm$ 0.5	11 $\pm$ 0.2	10 $\pm$ 0.5	11 $\pm$ 0.4
	Quimio + calcitriol	10.5 $\pm$ 0.4	10.2 $\pm$ 0.3	10.5 $\pm$ 0.7	10 $\pm$ 0.4	9 $\pm$ 0.3	9.5 $\pm$ 0.3
fos fa mi da + de xo E	Control	10.8 $\pm$ 0.2	11.2 $\pm$ 0.36	9.8 $\pm$ 2.3	9 $\pm$ 0.2	11 $\pm$ 0.2	10 $\pm$ 0.4

98

	Quimio + Vehículo	10.25 ±0.3	9.8 ±0.5	11 ±3.5	9.5 ±0.1	9.5 ±0.3	11.5 ±0.4
	Quimio + calcitriol	10 ±0.5	10 ±0.5	9 ±0.4	10.2 ±0.3	11 ±0.4	10 ±0.3
Ciclofosfamida + Doxorubicina + Paclitaxel	Control	11 ±0.3	9.5 ±0.2	10 ±0.6	11 ±0.2	10 ±0.5	11 ±0.4
	Quimio + Vehículo	10.5 ±0.4	10.2 ±0.3	11.4 ±0.2	10 ±0.4	9 ±0.3	9.5 ±0.3
	Quimio + calcitriol	10.8 ±0.2	11.2 ±0.36	10 ±0.2	9 ±0.2	11 ±0.2	10 ±0.4

Referencias

Biesma, B., E. Vellenga, et al. (1992). "Effects of
5 hematopoietic growth factors on chemotherapy-induced
myelosuppression." *Crit Rev Oncol Hematol* 13(2): 107-34.

Bociek, R. G. and J. O. Armitage (1996). "Hematopoietic
growth factors." *CA Cancer J Clin* 46(3): 165-84.

Freedman, L. P. (1999). "Transcriptional targets of the
10 vitamin D3 receptor-mediating cell cycle arrest and
differentiation." *J Nutr* 129(2S Suppl): 581S-586S.

Halls, S. (2008). "Body Surface Area BSA Calculator
Medication Doses; www.halls.md/body-surface-area/bsa.htm."
Retrieved 07/06/2009, 2009.

15 Jimenez, J. J. and A. A. Yunis (1987). "Tumor-Cell
Rejection through Terminal Cell-Differentiation." *Science*
238(4831): 1278-1280.

Jimenez, J. J. and A. A. Yunis (1988). "Treatment with

monocyte-derived partially purified GM-CSF but not G-CSF aborts the development of transplanted chloroleukemia in rats." *Blood* **72**(3): 1077-80.

Jimenez, J. J. and A. A. Yunis (1992). "Protection from
5 chemotherapy-induced alopecia by 1,25-dihydroxyvitamin D3." *Cancer Res* **52**(18): 5123-5.

Katschinski, D. M., G. J. Wiedemann, et al. (1999). "Whole
body hyperthermia cytokine induction: a review, and
unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of
10 cytotoxic therapy." *Cytokine Growth Factor Rev* **10**(2): 93-7.

Marangolo, M., C. Bengala, et al. (2006). "Dose and
outcome: the hurdle of neutropenia (Review)." *Oncol Rep*
16(2): 233-48.

Middleton, M. and N. Thatcher (1998). "G- and GM-CSF." *Int*
15 *J Antimicrob Agents* **10**(2): 91-3.

Moeenrezakhanlou, A., L. Shephard, et al. (2008). "Myeloid
cell differentiation in response to calcitriol for
expression CD11b and CD14 is regulated by myeloid zinc
finger-1 protein downstream of phosphatidylinositol 3-
20 kinase." *J Leukoc Biol* **84**(2): 519-28.

Moreb, J., J. R. Zucali, et al. (1989). "Protective effects
of IL-1 on human hematopoietic progenitor cells treated in
vitro with 4-hydroperoxycyclophosphamide." *J Immunol*
142(6): 1937-42.

25 Mughal, T. I. (2004). "Current and future use of
hematopoietic growth factors in cancer medicine." *Hematol*

100

Oncol 22(3): 121-34.

Perkins, S. L. and A. A. Yunis (1986). "Pattern of colony-stimulating activity in HL-60 cells after phorbol-ester-induced differentiation." *Exp Hematol* 14(5): 401-5.

5 Peter, F. W., D. A. Schuschke, et al. (1998). "Leukocyte behavior in a free-flap model following chemotherapy and application of granulocyte colony-stimulating factor (GCSF)." *Microsurgery* 18(4): 290-7.

10 Spiers, D. E. and V. Candas (1984). "Relationship of skin surface area to body mass in the immature rat: a reexamination." *J Appl Physiol* 56(1): 240-3.

Sredni, B., M. Albeck, et al. (1995). "Bone marrow-sparing and prevention of alopecia by AS101 in non-small-cell lung cancer patients treated with carboplatin and etoposide." *J Clin Oncol* 13(9): 2342-53.

Whitehouse, M. and J. Curd (2007). Methods of using vitamin D compounds in the treatment of myelodysplastic syndromes. United States of America.

20 Yunis, A. A., J. J. Jimenez, et al. (1984). "Further evidence supporting an in vivo role for colony-stimulating factor." *Exp Hematol* 12(11): 838-43.

A continuación se apreciará que muchas de las características antedichas y otras características y funciones o alternativas de las mismas se pueden combinar de forma deseable en muchos otros sistemas o aplicaciones

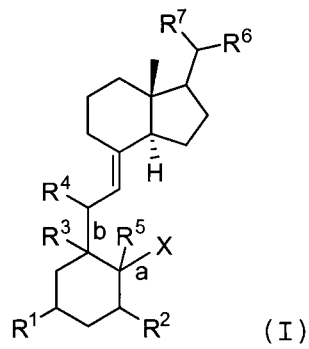
25

diferentes. Adicionalmente, en vista de la invención descrita en la presente, los expertos en la técnica pueden implementar posteriormente diversas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras no descritas de forma
5 explícita. También se pretende que tales alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras estén comprendidas por las siguientes reivindicaciones.

SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un método para prevenir o disminuir la mielosupresión inducida por la quimioterapia en un sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico que induce la mielosupresión, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto de vitamina D es de la Fórmula (I):



donde

cada uno de a y b es, independientemente, un enlace simple o doble

X es -CH₂ cuando a es un enlace doble o X es hidrógeno o un alquilo sustituido con hidroxilo cuando a es

un enlace simple,

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, trialquil-sililo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente
5 sustituidos con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

R^2 es hidrógeno, hidroxilo, $-O$ -trialquil-sililo o un alquilo, alcoxi o alqueno sustituido o no sustituido,
10 independientemente sustituidos con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

R^3 está ausente cuando b es un enlace doble o R^3 es hidrógeno, hidroxilo o alquilo o R^3 y R^1 junto con el átomo
15 de carbono al que están unidos se pueden unir para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros cuando b es un enlace simple,

R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo,
20

R^5 está ausente cuando a es un enlace doble o R^5 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo cuando a es un enlace simple,

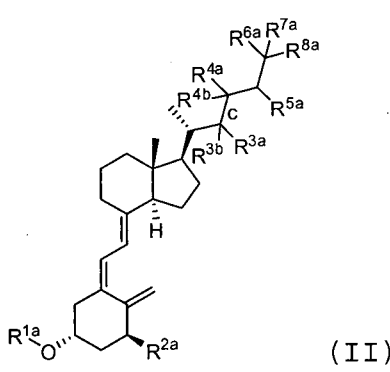
25 R^6 es un alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, alquil- O -alquilo, alquil- CO_2 -alquilo

sustituídos o no sustituídos, independientemente sustituídos con uno a cinco restos de -NR'R'', hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro.

5 R⁷ es un alquilo sustituido o no sustituido independientemente sustituido con uno a tres restos de -NR'R'', hidroxilo, halógeno, alcoxilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro y

10 cada uno de R' y R'' son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxilo C₁₋₇, de forma que se evite o disminuya dicha CIM.

3. El método de la reivindicación 1, donde el
15 compuesto de vitamina D está representado por la Fórmula (II):



20 donde

c es un enlace simple o doble,
- 99 -

R^{1a} es hidrógeno, trialquil-sililo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

R^{2a} es hidrógeno, hidroxilo, $-O$ -trialquil-sililo o un alquilo, alcoxilo o alqueno sustituidos o no sustituidos, independientemente sustituidos con uno a tres restos de $-NR'R''$, halógeno, hidroxilo o ciano.

R^{3a} y R^{4a} están ausentes cuando c es un enlace doble o cada uno es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxilo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos con uno a tres restos de hidroxilo o halógeno cuando c es un enlace simple.

Cada uno de R^{3b} , R^{4b} , R^{5a} , R^{6a} , R^{7a} y R^{8a} es, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alcoxilo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente sustituidos con uno a tres restos de hidroxilo o halógeno o dos cualesquiera de R^{6a} , R^{7a} y R^{8a} pueden estar unidos para formar un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros.

25

4. El método de la reivindicación 1, donde dicho

compuesto de vitamina D comprende 1,25-dihidroxivitamina D3; 1,25-dihidroxi-16-eno-23-ino-colecalciferol; 1,25-dihidroxi-16-eno-ino-colecalciferol; 1 α -hidroxivitamina D3; 1 α ,24-dihidroxivitamina D3, MC 903 o combinaciones de los
5 mismos.

5. El método de la reivindicación 1, donde dicho compuesto de vitamina D se administra de forma tópica o sistémica.

10

6. El método de la reivindicación 1, donde la quimioterapia implica el uso de un agente quimioterapéutico específico para el ciclo celular.

15

7. El método de la reivindicación 1, donde la quimioterapia implica el uso de un agente quimioterapéutico no específico del ciclo celular.

8. El método de la reivindicación 1, donde el agente
20 quimioterapéutico es un agente específico del ciclo celular en combinación con un agente no específico del ciclo celular.

9. El método de la reivindicación 1, donde dicho
25 compuesto de vitamina D se administra antes de la administración de dicho agente quimioterapéutico.

107

10. El método de la reivindicación 1, donde dicho compuesto de vitamina D se administra conjuntamente con dicho agente quimioterapéutico.

5

11. El método de la reivindicación 1, donde el sujeto es un mamífero.

12. El método de la reivindicación 1, donde el
10 compuesto de vitamina D se administra conjuntamente con un agente adicional que contrarresta la anemia inducida por la quimioterapia.

13. El método de la reivindicación 12, donde el
15 agente es un factor de crecimiento.

14. El método de la reivindicación 13, donde dicho factor de crecimiento es G-CSF o EPO.

20 15. El método de la reivindicación 1, donde el compuesto de vitamina D se formula como una solución estéril que comprende entre alrededor 50 µg/mL y alrededor de 400 µg/mL del compuesto de vitamina D.

25 16. El método de la reivindicación 15, donde la formulación comprende adicionalmente etanol desnaturalizado

anhidro y polisorbato 20.

17. El método de la reivindicación 15, donde la formulación se diluye 1:10 en 0.9% de solución de cloruro de sodio antes de la administración al sujeto.

18. El método de la reivindicación 15, donde la formulación comprende alrededor de 75 µg/mL de compuesto de vitamina D.

10

19. El método de la reivindicación 15, donde la formulación comprende alrededor de 345 µg/mL de compuesto de vitamina D.

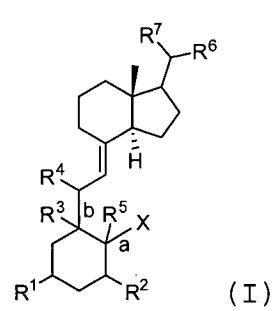
20. El método de la reivindicación 15, donde el compuesto de vitamina D es calcitriol.

21. Un método para determinar una dosis terapéutica óptima de un compuesto de vitamina D que comprende

administrar a un sujeto una serie de cantidades de prueba del compuesto de vitamina D o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y

determinar la dosis mínima necesaria para proteger las células mieloides del sujeto de la mielosupresión inducida por la quimioterapia sin provocar un efecto hipercalcémico, donde el compuesto de vitamina D está

representado por la Fórmula (I):



donde

5

cada uno de a y b es, independientemente, un enlace simple o doble

X es -CH₂ cuando a es un enlace doble o X es
10 hidrógeno o un alquilo sustituido con hidroxilo cuando a es un enlace simple,

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, alcoxi, trialquil-sililo o un alquilo sustituido o no sustituido, independientemente
15 sustituidos con uno a tres restos de -NR'R'', halógeno, hidroxilo o ciano.

R² es hidrógeno, hidroxilo, -O-trialquil-sililo o un alquilo, alcoxi o alqueno, sustituidos o no
20 sustituidos, independientemente sustituidos con uno a tres restos de -NR'R'', halógeno, hidroxilo o ciano.

R³ está ausente cuando b es un enlace doble o R³ es

hidrógeno, hidroxilo o alquilo o R^3 y R^1 junto con los átomos de carbono a los que están unidos se pueden unir para formar un anillo carbocíclico de 5 a 7 miembros cuando b es un enlace simple,

5

R^4 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo,

R^5 está ausente cuando a es un enlace doble o R^5 es hidrógeno, halógeno o hidroxilo cuando a es un enlace simple,

10

R^6 es un alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, heterociclilo, alquil-O-alquilo, alquil-CO₂-alquilo sustituidos o no sustituidos, independientemente sustituidos con uno a cinco restos de -NR'R'', hidroxilo, oxo, halógeno, alcoxilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro.

15

R^7 es un alquilo sustituido o no sustituido independientemente sustituido con uno a tres restos de -NR'R'', hidroxilo, halógeno, alcoxilo, arilo, heteroarilo, ciano o nitro y

20

cada uno de R' y R'' son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₇ o alcoxilo C₁₋₇.

25

22. Un método para disminuir el riesgo o prevenir un

trastorno inducido por la mielosupresión en un sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico que induce la mielosupresión, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un
5 profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de forma que se prevenga dicho trastorno inducido por la mielosupresión o se disminuya el riesgo de trastorno inducido por la mielosupresión.

10 23. El método de la reivindicación 22, donde dicho trastorno inducido por la mielosupresión es infección inducida por la mielosupresión.

24. Un método para evitar el agotamiento de
15 neutrófilos en un sujeto que se trata con un agente quimioterapéutico que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de vitamina D o una sal, un profármaco o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, de forma que se prevenga el agotamiento de
20 neutrófilos en dicho sujeto.

Resumen de la invención

La presente descripción se refiere al uso de compuestos de vitamina D, como vitamina D3 o análogos y/o
5 metabolitos de los mismos, para modular los progenitores de médula ósea y las células estromales antes de la administración de agentes neoplásicos. Los métodos de la presente descripción pueden mejorar la mielosupresión aumentando la disponibilidad de progenitores de células
10 madre pluripotentes y se pueden usar en combinación con una terapia estándar (por ej., factor de estimulación de granulocitos) para aumentar la proliferación de células mieloides y/o mejorar su movilización desde la médula ósea, mediante lo cual se disminuye la dosis y la administración
15 de factores de estimulación de colonias (CSF), así como el tiempo de recuperación luego de la quimioterapia.

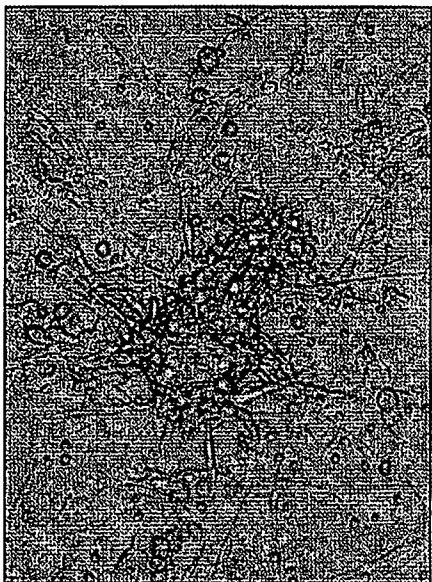


FIG. 1(b)



FIG. 1(a)

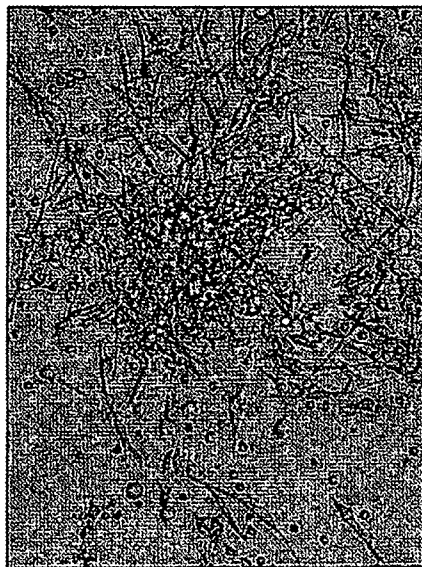
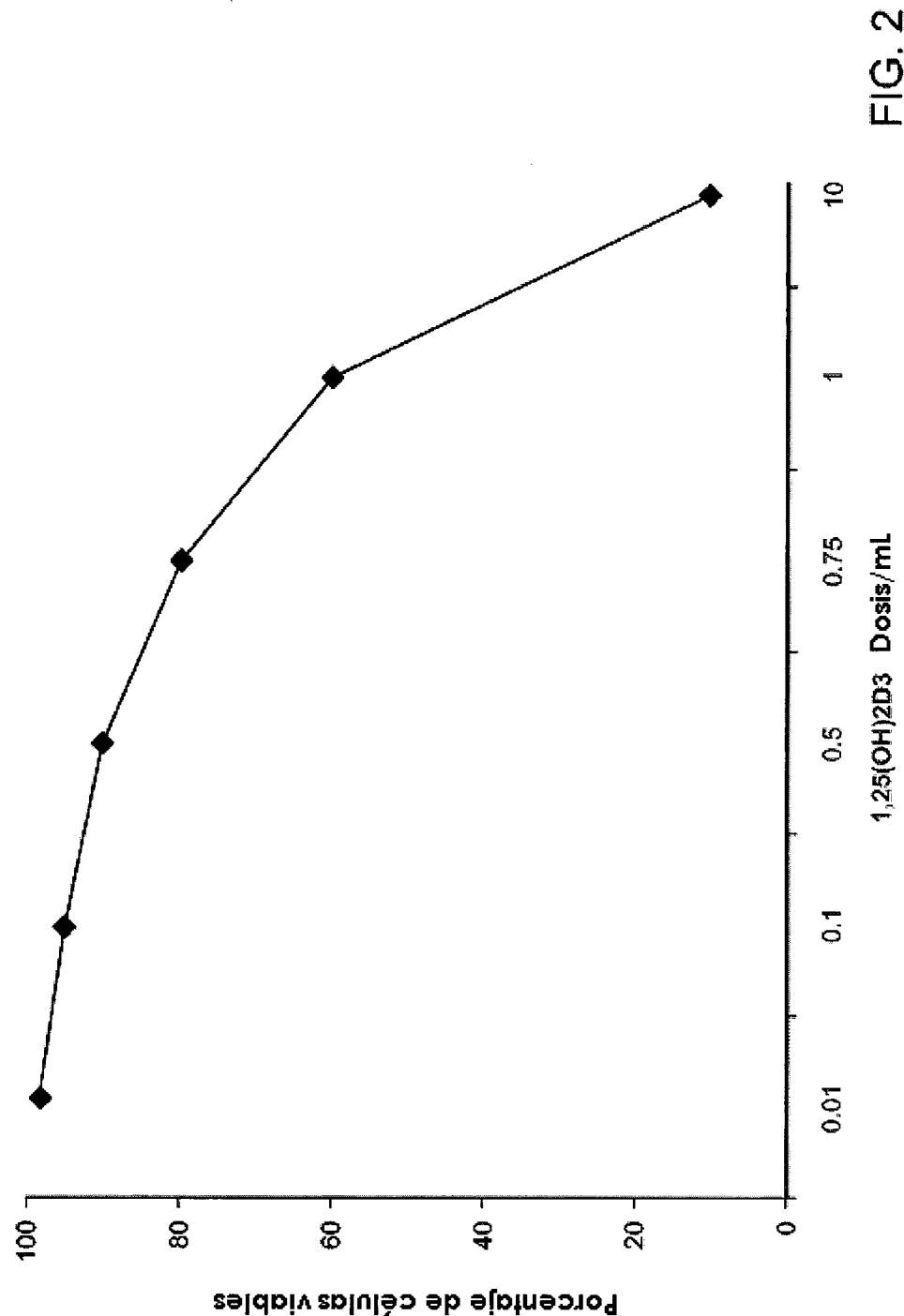


FIG. 1(c)

2/10



3/10

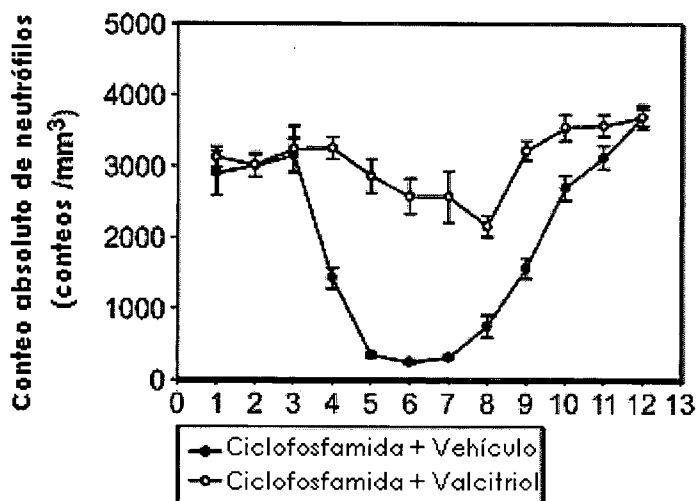


FIG. 3(a)

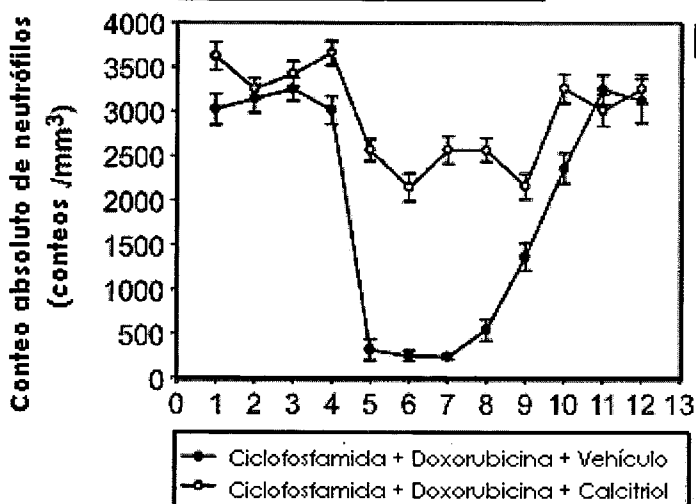


FIG. 3(b)

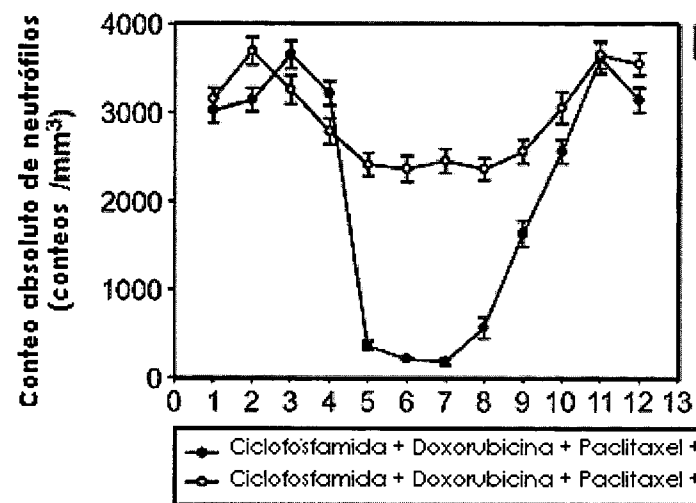
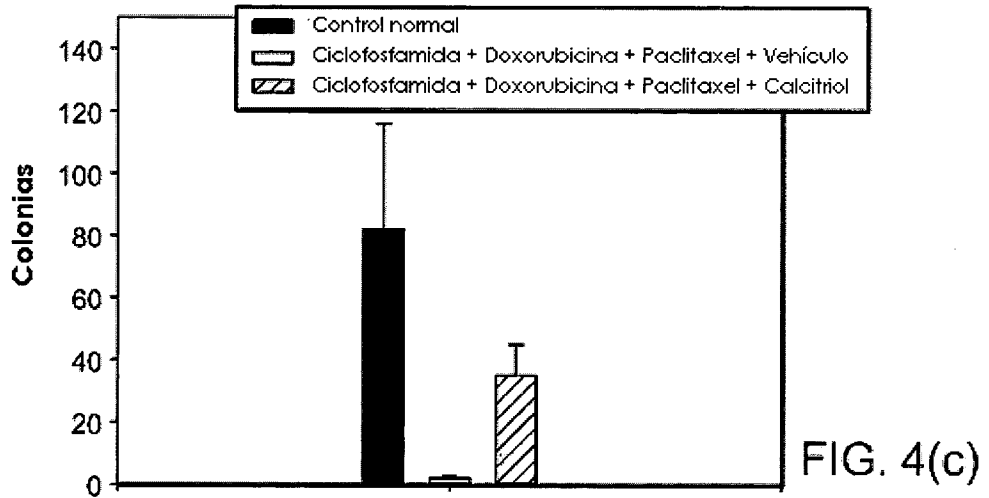
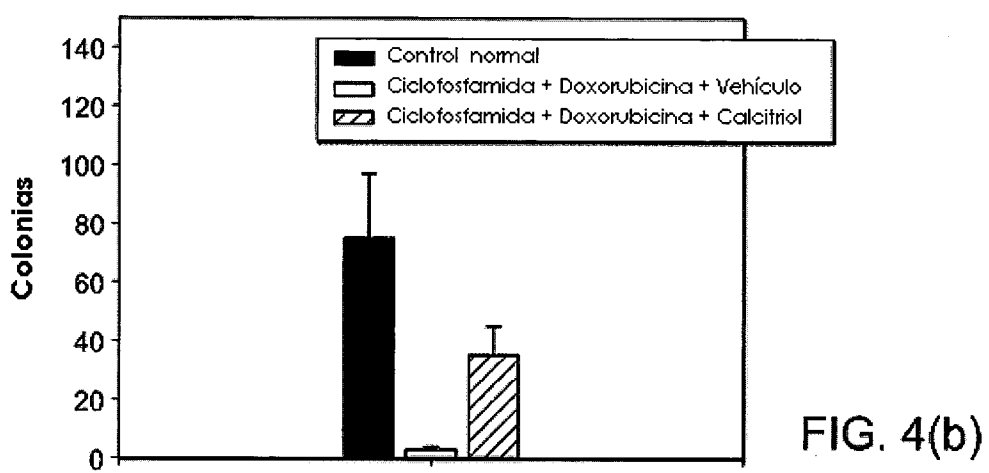
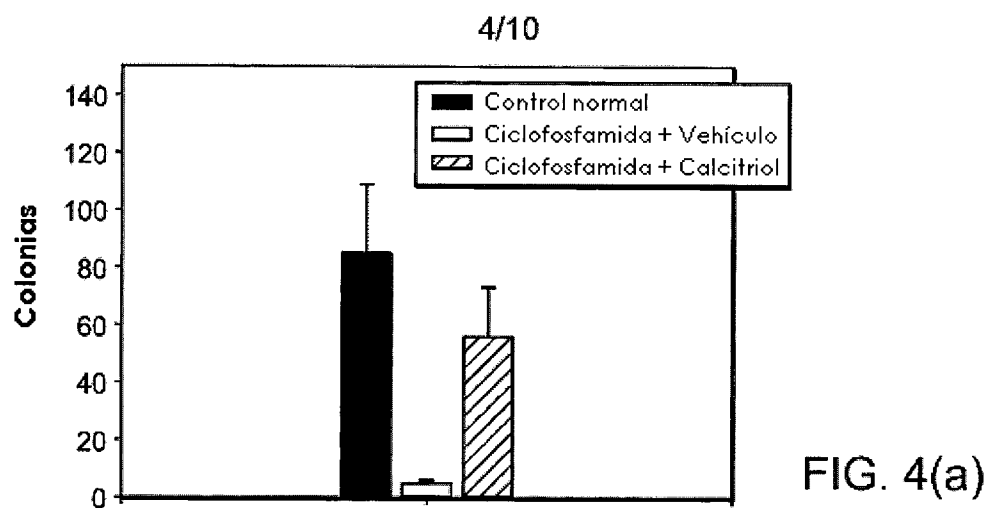


FIG. 3(c)



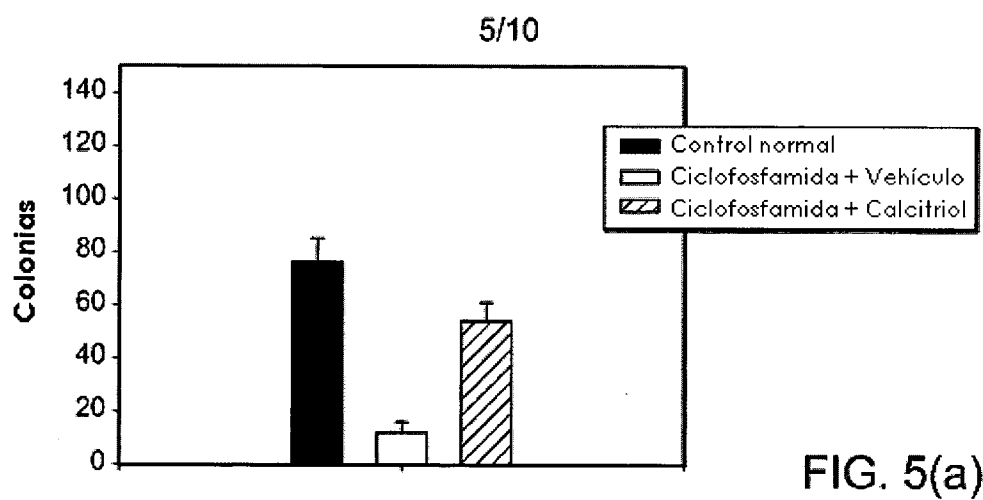


FIG. 5(a)

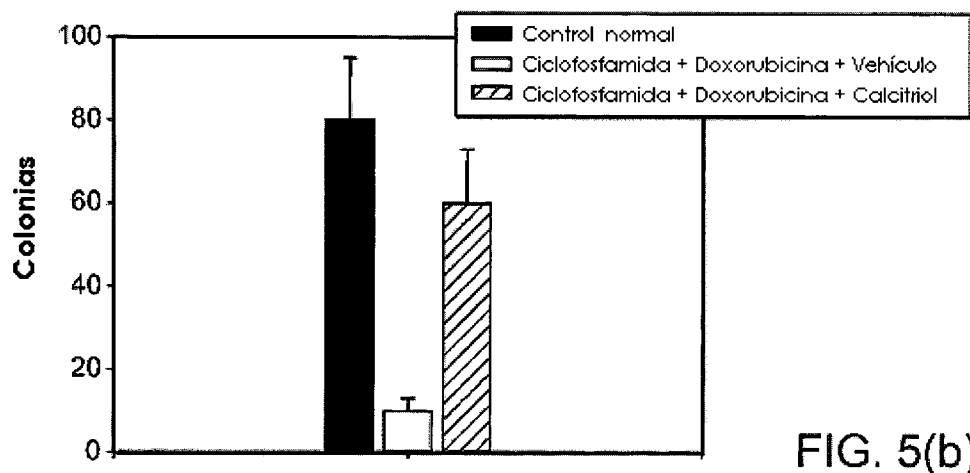


FIG. 5(b)

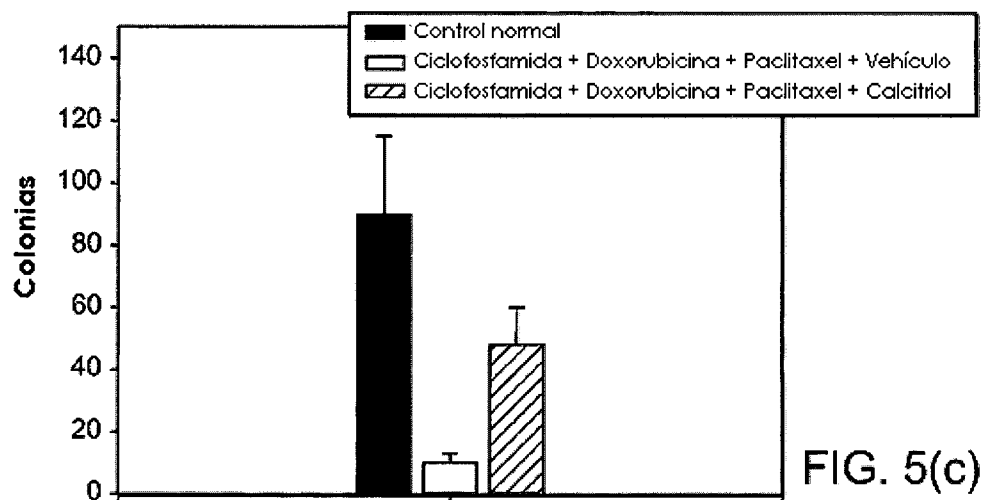
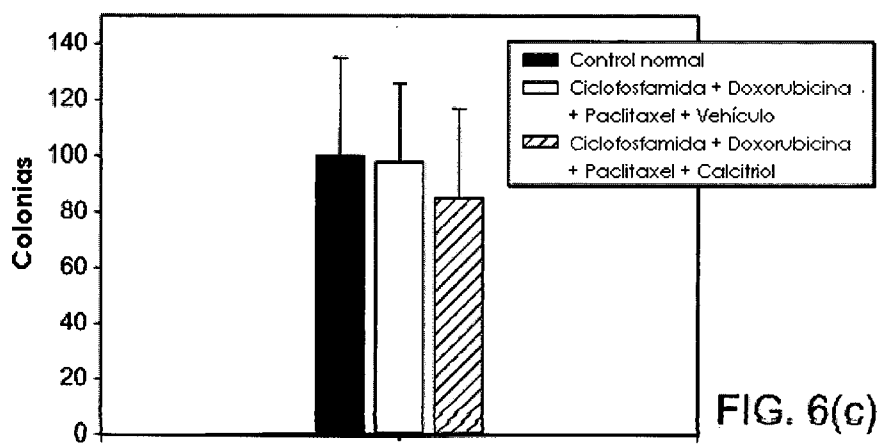
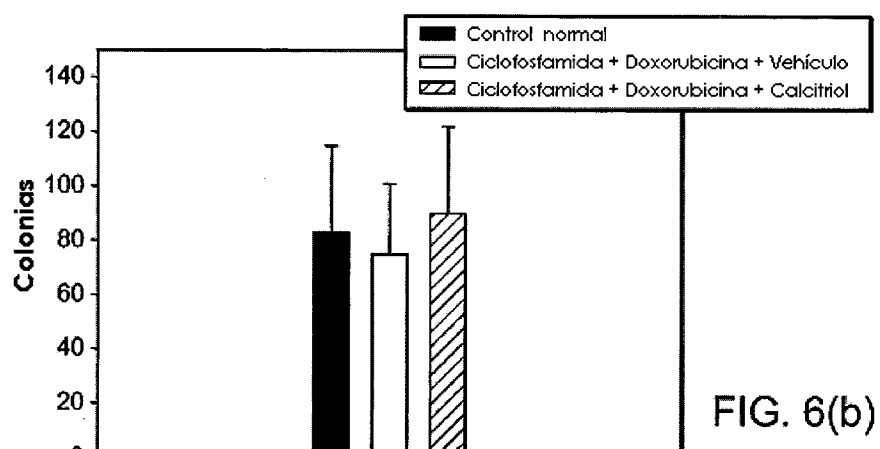
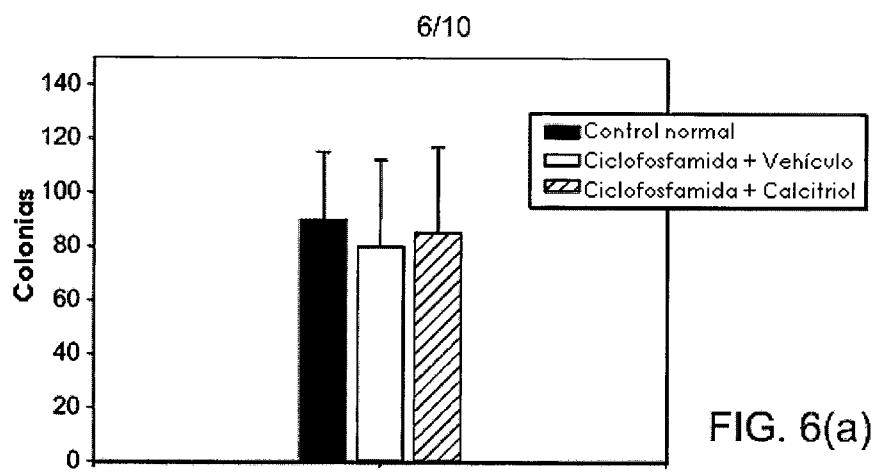


FIG. 5(c)



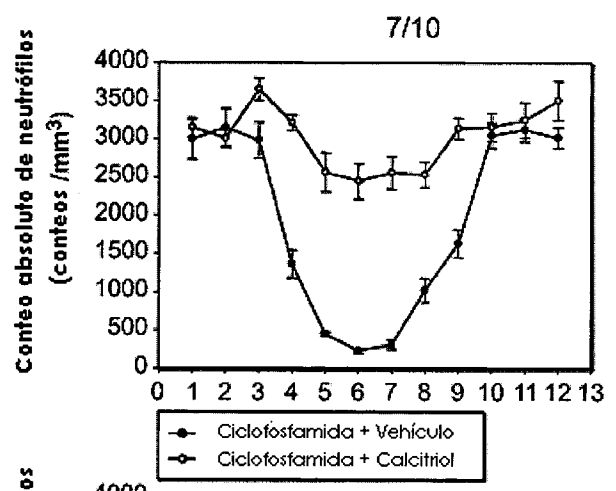


FIG. 7(a)

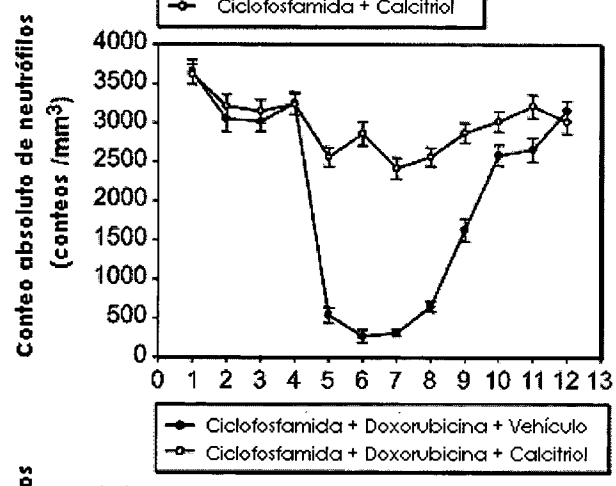


FIG. 7(b)

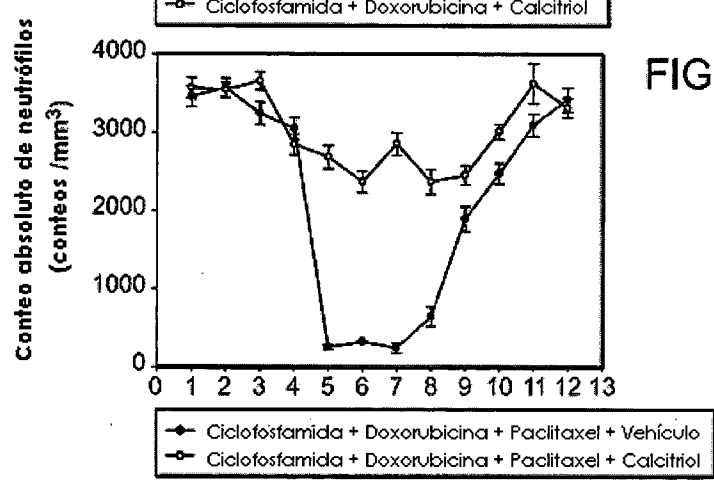
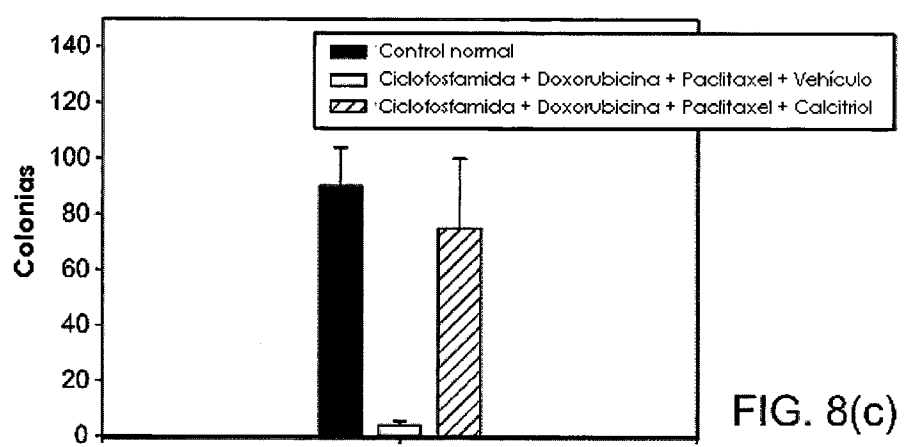
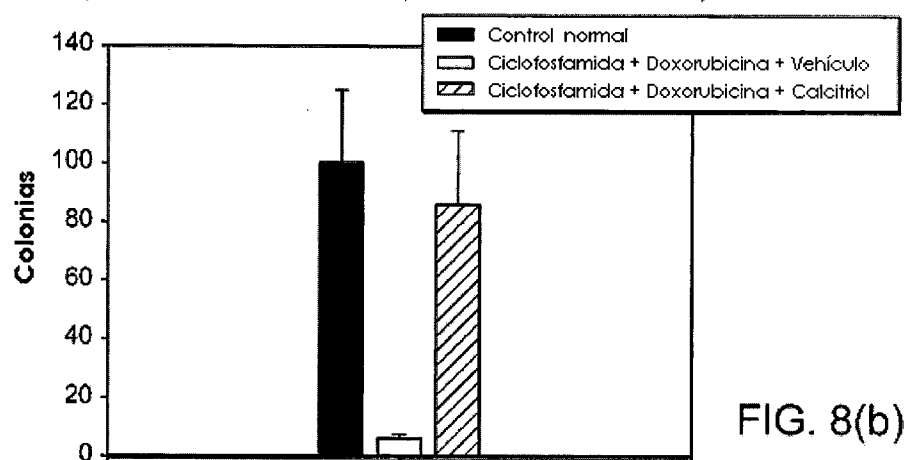
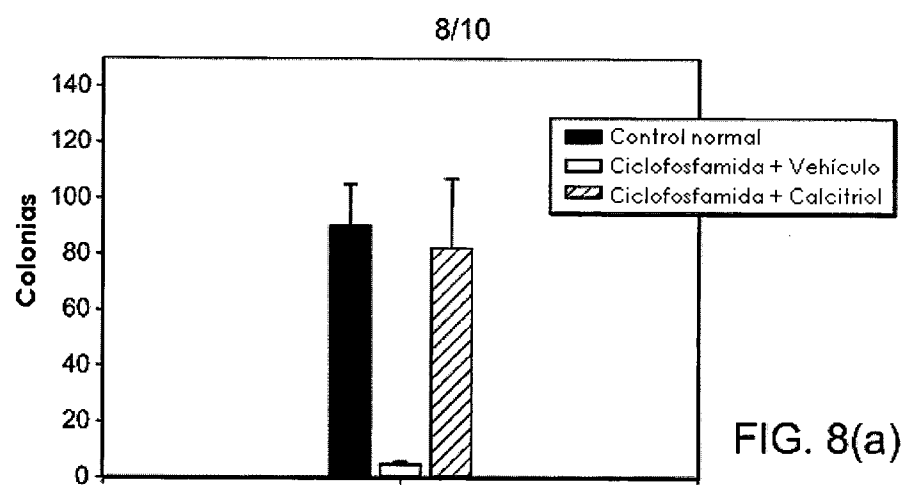
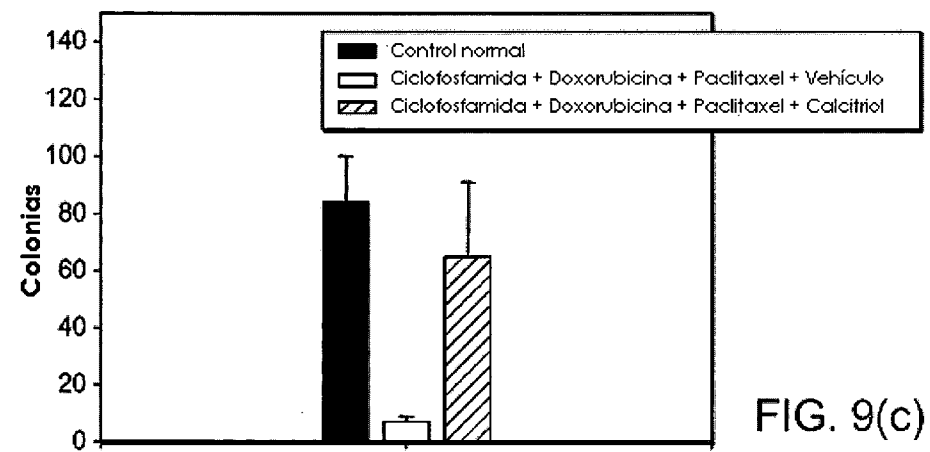
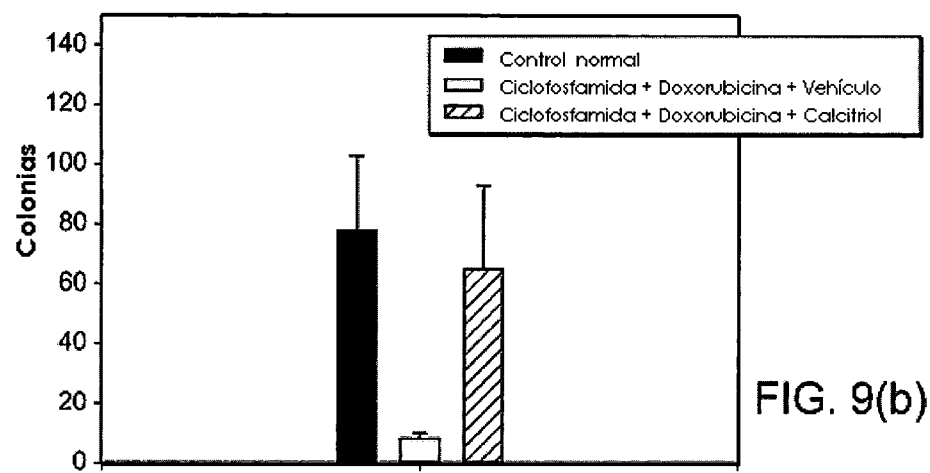
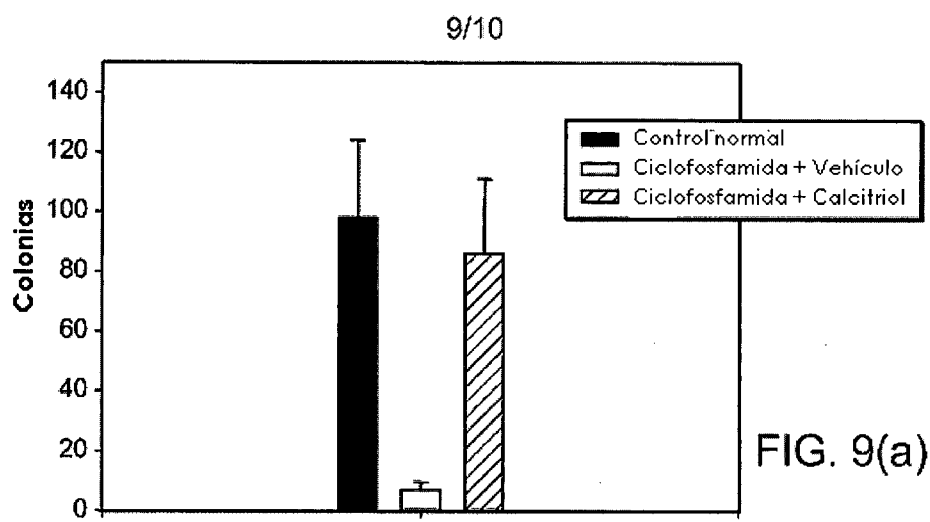
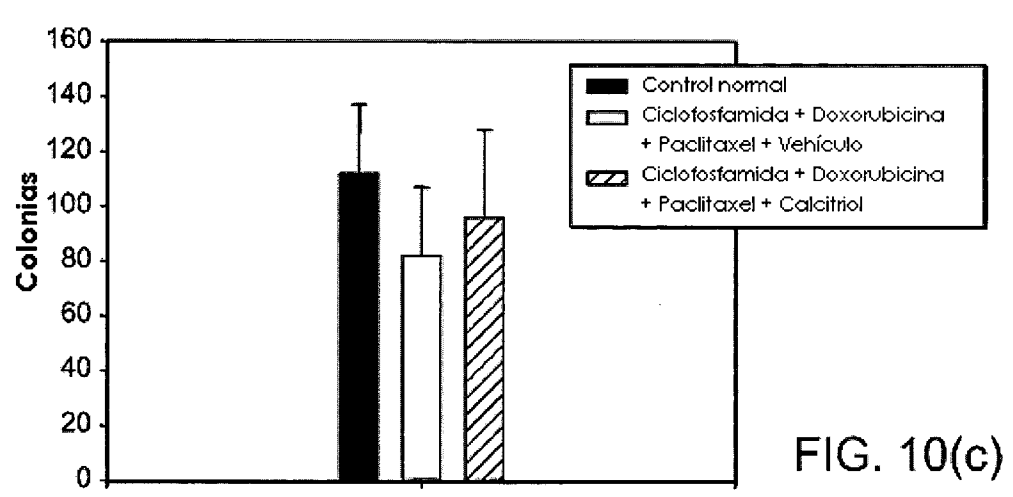
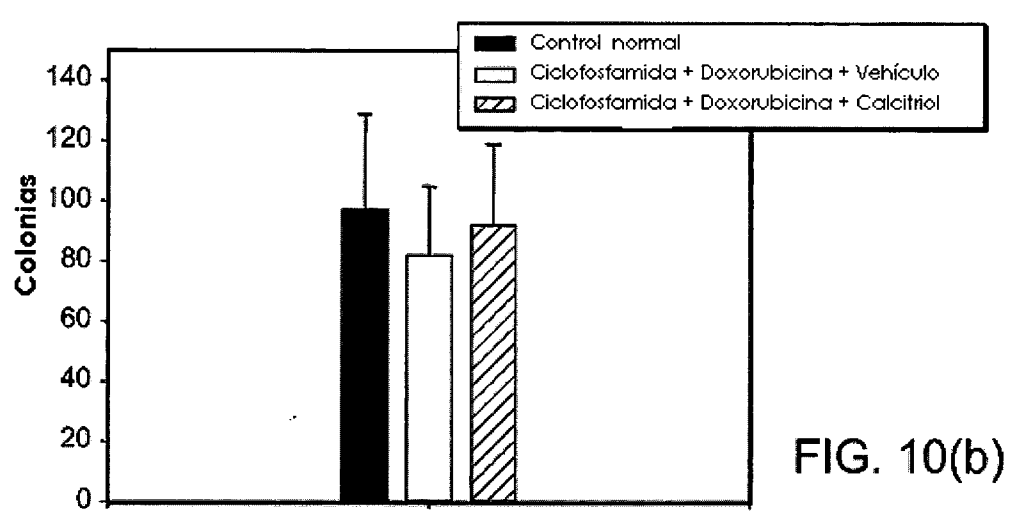
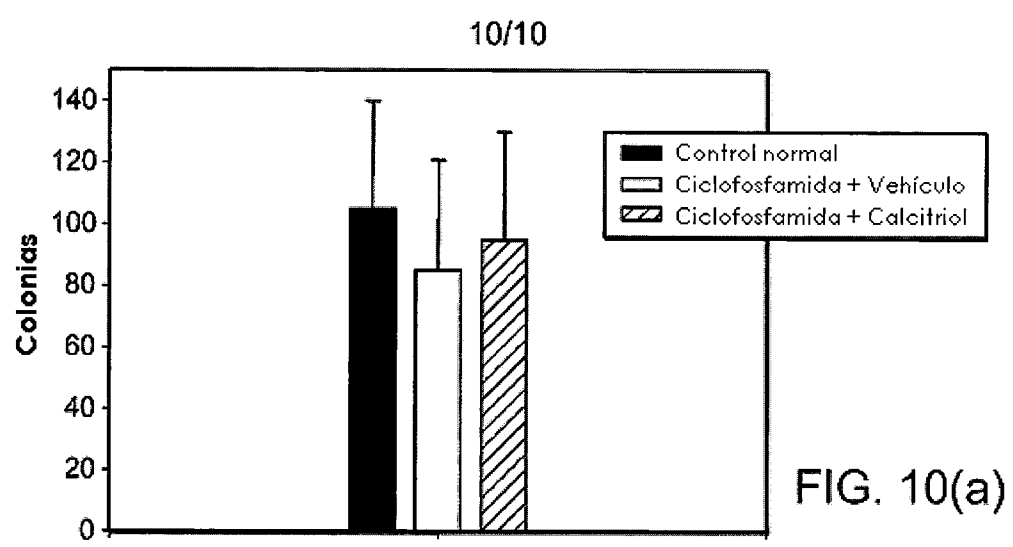


FIG. 7(c)







123

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No PCT/US2010/022284
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/593 A61K45/06 A61K38/18 A61K38/19 A61P7/06 A61P7/04 A61P35/00 ADD. 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) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2005/101576 A1 (WHITEHOUSE MARTHA J [US] ET AL) 12 May 2005 (2005-05-12) page 1, lines 1-5,15-18, paragraph 5 page 1, paragraph 6 page 6, paragraph 42 page 8, paragraph 64 - page 10, paragraph 74 page 19, paragraph 157 page 11, paragraph 89 - paragraph 92 page 6, paragraph 49 page 16, paragraph 132 page 7, paragraph 59 page 10, paragraphs 81,82 page 14, paragraph 124 page 26, paragraph 237 ----- -/--	1-24
☒ 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 document 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 April 2010		Date of mailing of the international search report 03/05/2010
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5318 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Opravz, Petra

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2010/022284

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FUJISAWA SHIN ET AL: "Effect of low-dose 1-hydroxyvitamin D3 in a patient with myelodysplasia after induction therapy for acute myelocytic leukemia" ANTI-CANCER DRUGS, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US; NL, vol. 8, no. 5, 1 January 1997 (1997-01-01) , page 466, XP008121597 ISSN: 0959-4973 the whole document	1-4, 11, 21, 22
X	US 2002/165178 A1 (SCHETTER CHRISTIAN [DE] ET AL) 7 November 2002 (2002-11-07) page 21; claims 1,3 page 3 - paragraphs 22,30 page 4, paragraphs 36,41 page 12, paragraph 118 page 3, paragraph 26 page 22; claim 13	1-4, 9, 11, 12, 21, 22

125

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2010/022284

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2005101576	A1	12-05-2005	NONE	
US 2002165178	A1	07-11-2002	NONE	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

HANLEY, Elizabeth, A.
McCarter & English, LLP
265 Franklin Street
Boston, MA 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

03 March 2011 (03.03.2011)

Applicant's or agent's file reference

117732-01520

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2010/022284

International filing date (day/month/year)

27 January 2010 (27.01.2010)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

CYTOTECH LABS, LLC
1845 Elm Hill Pike
Nashville, TN 37210
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

BERG BIOSYSTEMS, LLC
1845 Elm Hill Pike
Nashville, TN 37210
United States of America

State of Nationality

US

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Blanc Veronique

e-mail pt11.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 11

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 031/593	
22) Fecha de solicitud:		(71)Solicitante(s) BERG BIOSYSTEMS, LLC	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/147,549 61/239,003	(32) Fecha 27/01/2009 01/09/2009	(33) País US US
		(72) Inventor(es) JOAQUIN J. JIMENEZ Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 27/08/2011		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05/08/2010
	Fecha de presentación de la solicitud: 27/01/2010		N° publicación: WO 2010/088304 A1
	No. de solicitud PCT/US2010/022284		
(54) Título: VITAMINA D3 Y ANÁLOGOS DE LA MISMA PARA ALIVIAR EFECTOS SECUNDARIOS ASOCIADOS CON LA QUIMIOTERAPIA			

Resumen:

La presente descripción se refiere al uso de compuestos de vitamina D, como vitamina D3 o análogos y/o metabolitos de los mismos, para modular los progenitores de médula ósea y las células estromales antes de la administración de agentes neoplásicos. Los métodos de la presente descripción pueden mejorar la mielosupresión aumentando la disponibilidad de progenitores de células madre pluripotentes y se pueden usar en combinación con una terapia estándar (por ej., factor de estimulación de granulocitos) para aumentar la proliferación de células mieloides y/o mejorar su movilización desde la médula ósea, mediante lo cual se disminuye la dosis y la administración de factores de estimulación de colonias (CSF), así como el tiempo de recuperación luego de la quimioterapia.

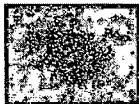


FIG. 1(a)



FIG. 1(b)

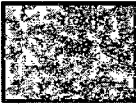


FIG. 1(c)

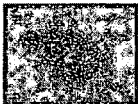


FIG. 1(a)



FIG. 1(b)

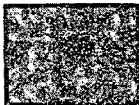


FIG. 1(c)

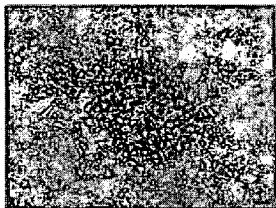


FIG. 1(a)

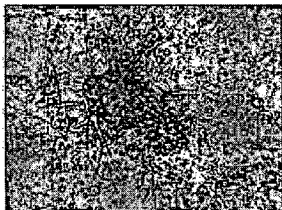


FIG. 1(b)

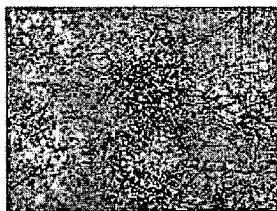


FIG. 1(c)

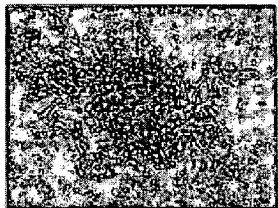


FIG. 1(a)

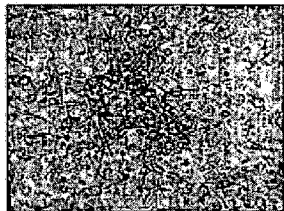


FIG. 1(b)

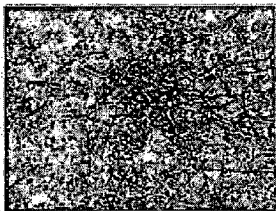


FIG. 1(c)

129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078911

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106896- 00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

COLO: 18398-841-001-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 16 de 2011 - 17:18:11

130

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0073925

Bogotá D.C., Agosto 02 de 2011 - 07:43:46

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764150	01/08/2011	41.188.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1642 S.DISTINTIVO CAMBIOO TITULARIDAT-TRANSFERENCIA INSCRIPC	361.000.00	361.000.00
				\$361.000.00

SON: **TRESCIENTOS SESENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106896- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

COLO: 18598-841-00J-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 2 de 2011 - 07:44:03

131

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0076198

Bogotá D.C., Agosto 08 de 2011 - 16:50:34

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764135	08/08/2011	48.753.000.00

*** Conceptos Pagados ***

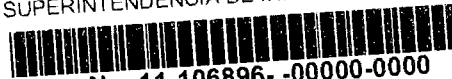
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	21 CERTIFICACIONES	14.000.00	14.000.00
				\$14.000.00

SON: **CATORCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106896-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 132

COLO: 18598-841-001-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Agosto 8 de 2011 - 16:50:43

132

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0078958

Bogotá D.C., Agosto 16 de 2011 - 17:18:01

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411764091	16/08/2011	55.696.000.00

*** Conceptos Pagados ***

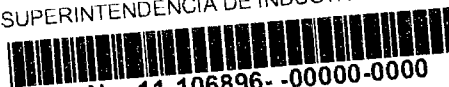
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5.000.00	5.000.00
				\$5.000.00

SON: **CINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-106896-00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 132

6620: 18598-841-001-4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 16 de 2011 - 17:18:12



No. 11-106896- -00000-0000

Fecha: 2011-08-23 11:46:06 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐

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
BERG BIOSYSTEMS, LLC

REFERENCIA	Radicación No.	11 106896
	Solicitud internacional	PCT/US2010/022284
	Fecha inicio fase nacional	27/08/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	15108

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

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

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

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

Continúa en la página siguiente...

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



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 23 SET. 2011
adpa11