SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-212870- -00000-0000

Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Industria y Co
SUPERINTEND

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-133917- -00016-0000

Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 49

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** METODOS Y USO DE INDUCCION DE APOPTOSIS EN CELULAS CANCERÍGENAS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** BERG PHARMA LLC

DOMICILIO TENNESSEE , NASHVILLE, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA.

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344 DE USAQUÉN

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____

(FORMA P-10)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-212870- -00000-0000
Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-133917- -00016-0000
Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 49

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

☐ **Conversión** ☒ **División** ☐ **Fusión**

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

BERG PHARMA LLC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número_____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	1845 Elm Hill Pike, Nashville, Tennessee 37210 Estados Unidos de América	Tennessee

Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre	Documento de identificación	Tarjeta profesional
De Páez Luz Clemencia	C.C. 35.456.344	T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Deiegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

2

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente_____	Expediente : 10.133.917	Expediente_____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Recibo No 14-101238 Fecha: 2014/09/23
Recibo No 14-102338 Fecha: 2014/09/25

6. Anexos

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación solicitud por $464.000.
- [x] Comprobante de pago por 12 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por $372.000.
- [x] Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [x] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [ ] Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**	Firma Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

MGM COLO-19649-0841-004-8
COLO-19649-0843-001-2
SML\SML\NCA\ID-AF272185\WPC19649

3

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 10.133.917. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 5471 notificado por fijación en lista del 20 de mayo de 2014. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 14 de agosto de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 11 de abril de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 10.133.917

MÉTODOS Y USO DE INDUCCIÓN DE APOPTOSIS EN CÉLULAS CANCERÍGENAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama el beneficio de, y prioridad para, la Solicitud Provisional de E.U.A. No. 61/044,085, presentada el 11 de abril de 2008, toda la descripción de la cual se incorpora por referencia en la presente.

ANTECEDENTES

La muerte celular programada (apoptosis) es integral a la sustancia de vida dado que la renovación constante de tejido provee un armazón fisiológico para el metabolismo regenerativo. La apoptosis facilita el balance homeostático de renovación celular permitiendo la salud general del tejido de manera que se mantiene la integridad de componentes proliferativos, inmunomoduladores y angiogénicos de metabolismo de tejido. Una desregulación en cualquiera de, o una combinación de, los procesos mencionados antes pueden dar como resultado una falta de control apoptotico. Dicha falta de control apoptotico, opcionalmente en combinación conmutaciones genéticas, puede dar como resultado un ambiente oncogénico favorable.

Bajo condiciones saludables, el "vigilante" de genomas, p53, reconoce cuando se compromete la integridad de una célula y la asigna a apoptosis vía el empleo de la familia de proteína Bc1-2 en la mitocondria conduciendo a fragmentación nuclear. Véase, v.gr., Selivanova, y otros, "Reactivation of mutant p53: molecular mechanisms and therapeutic potential", Oncogene (2007) 26, 2243-2254.

Además, el balance de los miembros apoptóticos "por" y "anti" de la familia de proteínas Bc1-2 puede determinar el potencial apoptotico general para una célula. En más del 60% de todos los cánceres, p53 se muta o inactiva y la proteína Bc1-2 se sobre-expresa, conduciendo a una resistencia a la muerte celular y enfoques quimioterapéuticos.

Se ha mostrado que los pacientes con cáncer tienen un nivel de suero disminuido general de CoQ10 que conduce signos y síntomas de malestar, debilidad y letargo, especialmente cuando se usan modalidades quimioterapéuticas. Ver, por ejemplo, Okamoto y otros, "Serum levls of coenzyme Q10 and lipids in patients during total parenteral nutrition" J Nutr Sci Vitaminol (Tokio), (1986) Feb.; 32(1):1-12. Los estudios de la Universidad de Miami usando un modelo de ratón atímico han demostrado que una formulación liposomal de CoQ10 redujo tumores de melanoma humano por 53.2% en 30 días mientras que se observó una atenuación general de angiogénesis tumoral. Ver., por ejemplo, Persaud, y otros, "Attenuation of tumor angiogenesis in murine melanoma model using liposomal formulation of Coenzyme Q10" Proceedings of the American Association for Cancer Research, (1006); 47:A977. Además, se mostró subsiguientemente que el efecto de CoQ10 se medió por una desregulación de la proteína

Bc1-2. Véase, por ejemplo, Narain, y otros, "Coenzyme Q10: A novel Bc1-2 drug target for the treatment of melanoma", Proceedings of the American Association for Cancer Research, (1006); 47:A791.

Se han desarrollado fármacos que se dirigen a la familia de proteína Bc1-2 ya sea por inhibición directa de anticuerpos o por el uso de construcciones específicas que interfieren con la unión, lo cual puede conducir a dimerización u oligomerización, en un esfuerzo para restaurar el balance de proteínas por- y anti-apoptotica. Véase, por ejemplo, Patentes de E.U.A. Nos. 6,514,761 y 6,040,181. Sin embargo, esto no es alterar fundamentalmente los niveles corriente arriba de los miembros apoptóticos principales de la familia de proteínas Bc1-2, tales como Bc1-2, Bax y Bisd, siguiendo una reactivación de p53 que permite que la célula dada se someta a apoptosis.

SUMARIO

La presente descripción describe un método para suministrar CoQ10 o sus metabolitos en una célula y formando un complejo con CoQ10 endógeno y lípidos de membrana que inducen a la activación de p53 y el inicio de apoptosis mediada por Bc1-2 en una célula cancerígena por modulación de los miembros de la subfamilia Bc1-2.

En las modalidades, la presente descripción provee una composición que incluye CoQ10 y liposomas de fosfolípidos que se une a lípidos endógenos que mantienen la integridad de la membrana tal como ácido oleico además de ácido mevalónico y quinonas. La presente descripción también se dirige a métodos para activas p53 y modular la expresión de la familia de proteínas Bc1-2 en una forma que compromete a una célula dada a someterse a apoptosis en donde la célula es una célula oncogénica.

En las modalidades, la presente descripción provee una composición para el tratamiento de cáncer incluyendo CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

En otras modalidades, la composición puede tener la forma de un gel, ungüento, crema, bálsamo, mouse, espuma, aspersor y/o aerosol, líquido (intravenoso), polvo nebulizado, supositorio, o cualquier otra ruta parenteral comercialmente factible.

En otras modalidades, la presente descripción provee un método para tratar cáncer que incluye administra a un paciente que necesita del mismo, una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. En modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

En otras modalidades, la presente descripción provee un método para poner en contacto CoQ10 endógeno administrando a un paciente que necesita del mismo, una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10,

liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. La composición puede incluir entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

La presente descripción también provee un método para dirigirse a la familia de Cc1-2 de proteínas que incluye administrar a un paciente que necesita de la misma una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. En las modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60 (p/p) de Coenzima Q10.

La presente descripción también provee un método para reactivar la proteína p53 que incluye administrar a un paciente que necesita de la misma una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. En las modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

La presente descripción también provee un método para modular los dominio de unión de BH3 a la familia Bc1-2 (v.gr., Bid, Bim, Bik) administrando a un paciente que necesita de la misma, una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. En las modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 605 (p/p) de Coenzima Q10.

Los métodos para modular la proteína Bax también se proporcionaron, los cuales incluyen, en las modalidades, administrar a un paciente que necesita de lo mismo, una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. En las modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

La presente descripción también provee un método para modular factores angiogénicos tales como VEGF, FGF, Hif-1α y angiostatina administrando a un paciente que necesita de la misma una composición que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehículo farmacéuticamente aceptable al área de oncogénesis. En las modalidades, la composición incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

En otra modalidad, un método para modular factores del ciclo celular tales como proteínas SMAD, TGF-β, cdk (cinasas que dependen de ciclinas) y P13K/akt administrando a un paciente que necesita de los mismos, una composicion que incluye una cantidad terapıuticamente efectiva de CoQ10, liposomas y un vehvculo farmacıuticamente aceptable al ırea de oncogınesis. En las modalidades, la composicion incluye entre aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10.

BREVE DESCRIPCIΣN DE LOS DIBUJOS

Las ventajas anteriores y adicionales de esta descripciσn se pueden entender mejor haciendo referencia a la siguiente descripciσn tomada junto con los dibujos anexos, en los cuales:

La Figura 1 es una descripciσn de la svntesis metabσlica de CoQ10;

La Figura 2 es un resumen de las interacciones de Bax, P53 y Bc1-2 en la inducciσn de apoptosis;

La Figura 3 muestra la expresiσn de Bc1-2 en cılulas de melanoma y 50 M CoQ10;

La Figura 4 muestra la expresiσn de Bc1-2 en cılulas de melanoma incubadas con 50 µM y 100 µNm CoQ10 durante 24 horas;

La Figura 5 muestra la expresiσn de Bc1-2 en cılulas de melanoma tratadas en presencia y ausencia de CoQ10 usando el mıtodo de Resta (TA, por sus siglas en inglıs). En los experimentos de TA las cılulas de melanoma se trataron con CoQ10 durante 6, 12, y 24 horas. Despuıs de incubaciσn el medio se reemplazσ con medio de cultivo normal durante 24 horas. La expresiσn de Bc1-2 se midiσ para evaluar la responsabilidad de apoptosis;

La Figura 6 muestra expresiσn de Bax en cılulas de melanoma despuıs de 12 y 24 horas de incubaciσn con CoQ10 (50 µM y 100 µM);

La Figura 7 muestra expresiσn de Bax en cılulas de melanoma tratadas en presencia y ausencia de CoQ10 usando el mıtodo de Resta (TA) de 24 horas. En los experimentos de TA se trataron cılulas de melanoma con CoQ10 durante 6, 12 y 24 horas. Despuıs de la incubaciσn se reemplazσ el medio con medio de cultivo normal durante 24 horas. La expresiσn de Bax se midiσ para evaluar la implicaciσn en apoptosis;

La Figura 8 muestra la expresiσn de Bid en cılulas de melanoma despuıs de 12 horas de incubaciσn con CoQ10;

La Figura 9 muestra el anαlisis de histopatologva de tumores de melanoma humano inducido en ratones desnudos atvmicos. El grupo de tratamiento recibiσ una aplicaciσn tσpica de CoQ10 durante 30 dvas. El anαlisis de la patologva tumoral indica una alteraciσn en vasculatura de tumoral;

Las Figuras 10a-10d muestran la expresiσn de Bc1-2 en cılulas de melanoma incubadas con CoQ10 y/o Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) durante 24 horas;

La Figura 11 muestra la expresiσn de p53 en cılulas de melanoma incubadas con 50 µM y 100 µM Coq10 durante 24 horas;

La Figura 12 es una grαfica que describe la expresiσn de p53 en cılulas de melanoma incubadas con 50 µM y 100 µM CoQ10 durante 12 horas;

La Figura 13 muestra la expresion de Bc1-x1 en cılulas de melanoma incubadas con CoQ10 durante 6 horas;

La Figura 14 muestra la expresion de Bc1-x1 en cılulas de melanoma incubadas con CoQ10 durante 12 horas;

La figura 15 es una grafica que cuantifica la expresion de Bc1-x1 en cılulas de melanoma tratadas durante 12 horas con CoQ10;

La Figura 16 muestra la expresion de Caspase-3 en cılulas de melanoma tratadas durante 12 horas con CoQ10;

La Figura 17 es una grafica que cuantifica la expresion de Caspase-3 en cılulas de melanoma tratadas durante 12 horas con CoQ10;

La Figura 18 muestra la expresion de Mc1-1 en cılulas de melanoma tratadas con la Coenzima Q10 durante 3, 6, 12 y 24 horas;

La Figura 19a es una grafica que cuantifica la expresion de Mc1-1 en cılulas de melanoma incubadas con CoQ10 durante 12 horas; la Figura 19b es una grafica que cuantifica la expresion de Mc1-1 en cılulas de melanoma incubadas con CoQ10 durante 24 horas;

La Figura 20 es una grafica que cuantifica la expresion de BAX en cılulas PC-3 (cancer de prostata) incubadas durante 4 horas con CoQ10;

La Figura 21 es una grafica que cuantifica la expresion de Bc1-2 en cılulas de PC-3 incubadas durante 4 horas con CoQ10;

La Figura 22 es una grafica que muestra la comparacion de punto de tiempo de la expresion de Bc1-2 en las cılulas PC-3 tratadas con CoQ10 durante 4 y 24 horas;

La Figura 23 es una grafica que cuantifica la expresion de Bc1-2 en cılulas SkBr-3 (cancer de mama) incubadas durante 4 horas con CoQ10;

La Figura 24 es una grafica que cuantifica la expresion de Bax en cılulas SkBr-3 incubadas durante 8 horas con CoQ10;

La Figura 25 muestra la expresion de Bax en las cılulas SkBr3 con CoQ10 durante 8 horas;

La Figura 26 es una grafica que compara la expresion de Bc1-2 y Bax despuıs de 24 horas de tratamiento con CoQ10.

DESCRIPCIΣN DETALLADA

La presente descripcion provee composiciones farmacıuticas que incluyen Coenzima Q10 (CoQ10) y mıtodos para ligarse a molıculas de lvpidos endogenas para modular la maquinaria molecular que se refiere a un estado oncogınico. El alcance de la presente descripcion se refiere a los campos de medicina molecular y oncologva especvficos para modulacion de genes de la ruta de p53 y familia de genes Bc1-2.

Definiciones

De acuerdo con la presente descripción y como se usa en la presente, los siguientes términos se definen con el siguiente significado, a menos que se establezca explícitamente lo contrario.

Como se usa en la presente, "un", "uno" y "el" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Como se usa en la presente, un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para usarse con seres humanos y/o animales sin los efectos laterales adversos indebido (tales como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) conmensurada con una relación de beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, el término "cantidad segura y terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de un componente que es suficiente para dar una respuesta terapéutica deseada sin efectos laterales adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica) vinculada con una relación de beneficio/riesgo razonable cuando se usa en la forma de esta descripción. Por "cantidad terapéuticamente efectiva" se entiende una cantidad de un compuesto de la presente descripción efectiva para dar la respuesta terapéutica deseada. Por ejemplo, curación acelerada de heridas, alivio de dolor y fatiga. La cantidad segura y efectiva específica o cantidad terapéuticamente efecita variará con dichos factores a medid que la condición particular que está siendo tratada, la condición física del paciente, el tipo de mamífero o animal que está siendo tratada, la duración del tratamiento, la naturaleza de terapia concurrente (si hay alguna) y formulaciones específicas empleas y la estructura de los compuestos o sus derivados.

Como se usa en la presente, una "sal farmacéutica" incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales adecuadas pueden realizarse usando un ácido orgánico o inorgánico. Dichas sales incluyen cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formatos, tartratos, maleatos, malatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos y similares. En las modalidades, se puede utilizar la sal de clorhidrato.

"Diagnóstico" o "diagnosticado" significan identificar la presencia o naturaleza de una condición patológica. Los métodos de diagnóstico defieren en su sensibilidad y especificidad. La "sensibilidad" de un análisis de diagnóstico es el porcentaje de los individuos enfermos quienes tienen resultado de prueba positiva (porcentaje de "positivos reales"). Los individuos enfermos no detectados por el análisis son "negativos falsos". Los sujetos que no están enfermos y cuya prueba da negativo en el análisis, se llaman "negativos reales". La "especificidad" de un análisis de diagnóstico es 1 menos el régimen falso positivo, en donde el régimen "falso positivo" se define como la proporción de aquellos sin la enfermedad quien da pruebas positivas. Mientras que un método de diagnóstico particular no puede proveer un diagnóstico definitivo de una

condición, es suficiente si el método provee una indicación positiva que ayuda al diagnóstico.

Los términos "paciente" o "individuo" se utilizan en la presente intercambiablemente y se refiere a un sujeto mamífero que será tratado, los pacientes humanos siendo adecuados en algunas modalidades. En algunos casos, los métodos de la presente descripción encuentran uso en animales experimentales, en aplicación veterinaria y en el desarrollo de modelos animales para enfermedad, incluyendo, pero no limitado a, roedores incluyendo ratones, ratas y hámsteres; y primates.

"Muestra" se usa en la presente en su sentido más amplio. Una muestra que incluye polinucleótidos, polipéptidos, péptidos, anticuerpos y similares, puede incluir un fluido corporal; una fracción soluble de una preparación celular, o medios en los cuales se desarrollaron las células; un cromosoma, un organelo, o membrana aislada o extraída de una célula; ADN genómico, ARN o cADN, polipéptido, o péptidos en solución unido a un sustrato; una célula; un tejido; una impresión de tejido; una huella digital, piel o cabello; y similares.

"Tratamiento" es una intervención realizada con la intención para vitar el desarrollo o alterar la patología o síntomas de un trastorno. Consecuentemente, "tratamiento" se refiere al tratamiento terapéutico y medidas profilácticas o preventivas. Los que necesitan el tratamiento incluye las que ya son el trastorno así como aquellos en las cuales el trastorno será evitado. Como se usa en la presente, "aliviado" o "tratamiento" se refiere a un síntoma que se acerca a un valor normalizado (por ejemplo, un valor obtenido en un paciente o individuo saludable), v.gr., es menor a 50% diferente de un valor normalizado, en las modalidades menores a aproximadamente 25% diferentes a un valor normalizado, en modalidades menor a aproximadamente 25% diferentes de un valor normalizado, en otras modalidades es menor a 10% diferentes de un valor normalizado y en aún otras modalidades la presencia de un síntoma no es significativamente diferente de un valor normalizado como se determina usando pruebas estadísticas de rutina.

Como se usa en la presente, "un síntoma aliviado" o "síntoma tratado" se refiere a un síntoma que se acerca a un valor normalizado, v.gr., es menor a 50% diferente de un valor normalizado, en las modalidades en donde es menor a aproximadamente 25% diferente de un valor normalizado, en otras modalidades es menor a 10% diferentes de un valor normalizado y en aún otras modalidades la presencia de un síntoma no es significativamente diferente de un valor normalizado como se determina usando pruebas estadísticas de rutina.

Sujetos

Los sujetos para muchas especies diferentes pueden ser tratados con las composiciones de la presente descripción. Una lista ilustrativa no exhaustiva de dichos animales incluye mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, cabras, ovejas, cerdos,

caballos, ganado vacuno, perros, gatos y primates tales como monos, simios y seres humanos. Los sujetos animales que se sabe que sufren de fatiga muscular, dolor, heridas y similares, pueden ser adecuados para usarse en la presente descripción. Adaptando los métodos enseñados en la presente a otros métodos conocidos en medicina o ciencia veterinaria (v.gr., ajustando dosis de sustancias administradas de acuerdo con el peso del sujeto animal), las composiciones utilizadas en la presente descripción pueden optimizarse fácilmente para el uso en otros animales.

Composiciones Farmacéuticos y Administración a un Sujeto

En las modalidades, la presente descripción provee composiciones de CoQ10 para el tratamiento y prevención de cáncer. Las preparaciones transdérmicas, orales, intravenosas y otras preparaciones parenterales de 2,3-dimetoxi-5-metil-6-decaprenil-1,4-benzoquinona (coenzima Q-10) pueden incluir, entre otros, agentes auxiliares, una cantidad efectiva de agente tensioactivo pulmonar y/o estar en combinación con liposomas.

En modalidades, las composiciones que incluyen CoQ10 pueden administrarse tópicamente. Puede ser conveniente presentar el ingrediente activo, v.gr., CoQ10, como una formulación farmacéutica. Las composiciones ilustrativas se describen en detalle en los siguientes ejemplo, El ingrediente activo puede incluir, para administración tópica, de 0.001% a alrededor de 60% p/p, en peso de la formulación en el producto final, aunque puede incluir tanto como 80% p/p, en modalidades de aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% p/p de la formulación. Las formulaciones tópicas de la presente descripción, incluyen un ingrediente activo junto con uno o más vehículos aceptables de los mismos y opcionalmente pueden ser otros ingredientes terapéuticos. El vehículo deberá ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de la formulación pero no perjudica el receptor de los mismos.

En algunas modalidades, el CoQ10 puede incluirse en una composición tal como la composición descrita en la Solicitud de Patente de E.U.A. No. 12/052,825, toda la descripción de la cual se incorpora aquí por referencia.

La composición de la presente descripción se puede administrar a un paciente ya sea por si mismos o en composiciones farmacéuticas en donde se mezcla con vehículos o excipientes adecuados. Para tratar a un paciente exhibiendo un trastorno de interés, se administra una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente o agentes tal como el mismo. Una dosis terapéuticamente efectiva se refiere a la cantidad del compuesto que da como resultado la disminución de síntomas o una prolongación de sobrevivencia en un paciente.

La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos compuestos puede determinarse por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, v.gr., para determinar la LD_{50} (dosis letal al 50% de la población) y la ED_{50} (dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La relación en dosis entre

efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación LD_{50}/ED_{50}. Los compuestos que exhiben índices terapéuticos altos pueden ser convenientes. Los datos obtenidos de estos análisis de cultivos celulares y estudios de animales pueden usarse para forman un rango de dosis para usarse en seres humanos. La dosis de dichos compuestos puede ser dentro de un rango de concentraciones de circulación que incluyen la ED_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosis empleada y la ruta de administración utilizada.

Para cualquier compuesto usado en el método de la presente descripción, la dosis terapéuticamente efectiva puede ser inicialmente estimada de análisis de cultivo celular. Por ejemplo, se puede formular una dosis en modelos animales para lograr un rango de concentración en plasma circulante que incluye IC_{50} como se determina en el cultivo celular. Dicha información se puede usar para determinar con más precisión las dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, por HPLC.

La formulación, ruta de administración y dosis exactas se pueden elegir por el médico individual en vista de la condición del paciente. (Véase, por ejemplo, Fingl y otros, en The Pharmacological Basis of Therapeutics, 1975, Ch. 1 p. 1). Deberá observarse que el método que atiende puede saber cómo y cuándo terminar, interrumpir o ajustar la administración debido a toxicidad, o a disfunciones de órganos. Inversamente, el médico que atiende también puede saber cómo ajustar el tratamiento a niveles superiores si la respuesta clínica no fuera adecuada (toxicidad excluyente). La magnitud de una dosis administrada en el manejo del trastorno oncogénico de interés variará con la severidad de la condición que será tratada y la ruta de administración. La severidad de la condición, por ejemplo, puede ser evaluada, en parte, por los métodos de valuación de diagnóstico estándar. Además, la dosis y tal vez la frecuencia, también variará de acuerdo con la edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Un programa comparable con el tratado antes para seres humanos se puede usar en medicina veterinaria.

Las composiciones de la presente descripción se pueden aplicar a un paciente por modalidades de tratamiento que se confeccionan al paciente, tal como el tipo de lesión, severidad de lesión, ubicación de la lesión. Por ejemplo, el porcentaje de la composición activa puede modularse durante el transcurso del tratamiento dependiendo de nuevo de la severidad, tipo de lesión, etc. CoQ10, el ingrediente activo, puede incluir, de 0.001% a alrededor de 60% p/p en peso de la formulación en el producto final, aunque puede incluir tanto como 80% p/p, en modalidades de aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% p/p de la formulación.

Las composiciones pueden aplicarse a un paciente por lo menos una vez al día. En otras modalidades, se pueden aplicar las composiciones farmacéuticas, dos veces

al día, tres veces al día o más. Las veces y composiciones que contienen los ingredientes activos pueden determinarse fácilmente por un clínico.

Dependido de las condiciones específicas que serán tratadas, dichos agentes pueden formularse y administrarse sistemática o localmente. La técnica para la formulación y administración pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18a. ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990). Las rutas adecuadas pueden incluir la administración oral, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosal, o intestinal; suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventricular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular, solo por nombrar algunas.

Las composiciones descritas antes pueden administrarse a un sujeto en cualquier formulación adecuada. Además del tratamiento de cáncer con formulaciones tópicas de CoQ10, en otros aspectos de la presente descripción CoQ10 puede suministrase por otros métodos. Por ejemplo, CoQ10 puede formularse para suministro parenteral, v.gr., para inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intratumoral. Se pueden usar otros métodos de suministro, por ejemplo, suministro liposomal o difusión de un dispositivo impregnado con la composición. Las composiciones pueden administrarse en un bolo sencillo, inyecciones múltiples, o por infusión continua (por ejemplo, intravenosamente o por diálisis peritoneal). Para la administración parenteral, las composiciones pueden formularse en una forma libre de pirógenos esterilizada. Las composiciones de la presente descripción también pueden administrarse in vivo a una célula (por ejemplo, para producción de Bc1-2 en una célula o en un cultivo in vitro) simplemente agregando la composición al fluido en el cual están contenidas las células.

Dependiendo de las condiciones específicas que serán tratadas, dichos agentes pueden formularse y administrarse sistémica o localmente. Las técnicas para formulación y administración pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. (1990). Las rutas adecuadas pueden incluir administración oral, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosal o intestinal; el suministro parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecal, intraventicular directa, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, intraocular, solo por nombrar algunas.

Para inyecciones, los agentes de la presente descripción pueden formularse en soluciones acuosas, por ejemplo, en soluciones reguladoras fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o solución salina fisiológica. Para dicha administración transmucosal, se utilizan en la formulación los penetrantes apropiados para la barrera que será permeada. Dichos penetrantes generalmente son conocidos en la materia.

El uso de vehículos farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos aquí descritos para la práctica de la presente descripción en dosis adecuadas

para administración sistémica está dentro del alcance de la presente descripción. Con la elección apropiada de vehículo y practica de manufactura adecuada, las composiciones de la presente descripción, en particular, aquellas formuladas como soluciones, pueden administrarse parenteralmente, tal como por inyección intravenosa. Los compuestos pueden formularse fácilmente usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la materia en dosis adecuadas para la administración oral. Dichos vehículos permiten que los compuestos de la presente descripción sean formulados como tabletas, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente que será tratado.

Los agentes que se pretenden administrar intracelularmente pueden administrarse usando técnica bien conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, dichos agentes pueden encapsularse en liposomas, luego administrarse como se describió antes. Los liposomas son bicapas de lípidos esféricos con interiores acuosos. Todas la moléculas presentes en una soluciono acuosa en el momento de formación de liposomas se incorporan en el interior acuoso. El contenido liposomal se protegen del microambiente externo y, debido a que los liposomas se fusionan con membranas celulares, se suministran eficientemente en el citoplasma celular. Adicionalmente, debido a su hidrofobicidad, se pueden administrar intracelularmente de manera directa las moléculas orgánicas pequeñas.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para usarse en la presente descripción incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad efectiva para lograr su propósito pretendido. La determinación de las cantidades efectivas está dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente en vista de la descripción detallada provista en la presente. Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente adecuados incluyendo excipientes y auxiliares que facilitan el proceso de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para la administración oral pueden tener forma de tabletas, grajeas, cápsulas o soluciones. Las composiciones farmacéuticas de la presente descripción se pueden manufacturar en una forma que por sí misma es conocida, v.gr., por medio de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, formación de grageas, levitación, emulsificación, encapsulación, atrapado o liofilización.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas adecuadas para la penetración a través de la piel al sitio de donde se requiere el tratamiento, tales como linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas y gotas adecuadas para la administración al ojo, oído o nariz. Las gotas de acuerdo con la presente descripción pueden incluir soluciones o suspensiones acuosas u oleosas estériles y pueden prepararse disolviendo el ingrediente activo en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier ingrediente

en una solución acuosa adecuada de un agente bactericida y/o fungicida y/o cualquier otro conservador adecuado y en algunas modalidades, incluyendo un agente de superficie activa. La solución resultante puede aclararse y esterilizarse por filtración y transferirse al contendor por una técnica aséptica. Los ejemplos de agentes bactericidas de agentes bactericidas y fungicidas adecuados para inclusión en las gotas son nitrato o acetato fenilmercúrico (0.002%), cloruro de benzalconio (0.01%) y acetato de clorohexidina (0.01%). Los solventes adecuados para la preparación de una solución oleosa incluyen glicerol, alcohol diluido y propilenglicol.

Las lociones de acuerdo con la presente descripción incluyen aquellas adecuadas para la aplicación a la piel o los ojos. Una loción para los ojos puede incluir una solución acuosa estéril conteniendo opcionalmente un bactericida y se puede preparar por métodos similares a aquellos para la preparación de gotas. Las lociones o linimentos para aplicación a la piel también pueden incluir un agente para reforzar el secado y enfriamiento de la piel, tal como un alcohol o acetona y/o un humectante tal como glicerol o un aceite tal como aceite de ricino o aceite de araquis.

Las cremas, ungüentos o pastas de acuerdo con la presente descripción son formulaciones semi-sólidas del ingrediente activo para aplicación externa. Pueden estar hechos de ingrediente activo en forma finamente dividida o en polvo, solos o en solución o suspensión en un fluido acuoso o no acuoso, con la ayuda de maquinaria adecuad, con una base grasa o no grasa. La base puede incluir hidrocarburos tales como parafina dura, suave o líquida, glicerol, cera de abeja, un jabón metálico; un mucilago; un aceite de origen natural tal como aceite de almendra, maíz, araquis, ricino o de oliva; grasa de lana o sus derivados, o un ácido graso tal como ácido esteárico u oleico junto con un alcohol tal como propilenglicol o macrogeles. La formulación puede incorporar cualquier agente activo de superficie adecuada tal como activo de superficie aniónica, catiónica o no iónica tal como esteres de sorbitan o derivados de polioxietileno de los mismos. También pueden incluirse agentes de suspensión tales como gomas naturales, derivados de celulosa o materiales inorgánicos tales como sílices silicáceas u otros ingredientes tales como lanolina.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados tales como aceite de ajonjolí, o ésteres de ácido graso sintético, tal como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea para obtener tabletas y núcleos de grageas. Los excipientes adecuados, en particular, son rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol, preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, gorma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio y/o polivinil pirrolidona (PVP). Si se desea, los agentes desintegrantes pueden agregarse, tal como polivinil pirrolidona entrelazada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se provén con revestimiento adecuado. Con este fin, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que o opcionalmente pueden contener goma arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solventes. Los colorantes o pigmentos pueden agregarse a las tabletas o revestimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de empuje hechas de gelatina, sí como cápsulas selladas, suaves, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de empuje pueden contener los ingredientes activos mezclados con relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas suaves, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados tales como aceites oleosos, parafinas líquidas, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes.

La composición puede incluir un sistema regulador, si se desea. Los sistemas de regulador se eligen para mantener o regular el pH de las composiciones dentro de un rango deseado. El término "sistema regulador" o "regulador" como se usa en la presente se refiere a un agente o agentes de soluto que, cuando están en una solución acuosa, estabilizan dicha solución contra un cambio principal el pH (o concentración o actividad de iones hidrógeno) cuando se agregan pacidos o bases al mismo. El agente o agentes de soluto que son responsables de una resistencia o cambio en pH de un valor de pH regulado de partida en el rango indicado antes son bien conocidos. Mientras hay reguladores adecuados incontables, el monohidrato de fosfato de potasio puede ser un regulador adecuado.

El valor de pH final de la composición farmacéutica puede variar dentro del rango fisiológicamente compatible. El valor de pH final no deberá irritar la piel humana y también puede seleccionarse de manera que el transporte transdérmico del compuesto

activo, v.gr., CoQ10 puede facilitarse. Sin violar esta restricción, el pH puede seleccionarse para mejorar la estabilidad del compuesto de CoQ10 y ajustar la consistencia según se requiera. En una modalidad, el valor de pH puede ser de aproximadamente 3 a alrededor de 7.4, en las modalidades de 3.2 a alrededor de 65., en otras modalidades de aproximadamente 3.5 a alrededor de 6.

En algunas modalidades, el componente restante de un vehículo de suministro tópico puede ser agua, en modalidades purificadas, v.gr., agua desionizada. Dichas composiciones de vehículo de suministro pueden contentar agua en una cantidad de aproximadamente 50 a alrededor de 95 por ciento, basado en el peso total de la composición. La cantidad específica del agua presente no es crítica, sin embargo, siendo ajustable para obtener la viscosidad deseada (usualmente de aproximadamente 50 cps a alrededor de 10,000 cps) y/o concentración de otros componentes. El vehículo de suministro tópico puede tener una viscosidad de por lo menos aproximadamente 40 centipoises.

Otros mejoradores de penetración de piel transdérmicos conocidos pueden usarse para facilitar el suministro de CoQ10. Son ilustrativos los sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo (DMSIO) y similares; amidas cíclicas tales como 1-dodecilazacicloheptano-2-ona (AZONE®, una marca comercial registrada de Nelson Research, Inc.) y similares; las amidas tales como N,N-dimetil acetamida (DMA), N,N-dietil toluamida, N,N-dimetil formamida, N,N-dimetil octamida, N,N-dimetil decamida y similares; derivados de pirrolidona tales como N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico, N-(2-hidroxietil)-2-pirrolidona o esteres de ácidos grasos de los mismos, 1-lauril-4-metoxicarbonil-2-pirrolidona, alquilpirrolidonas de N-cebo y similares; polioles tales como propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, dipropilenglicol, glicerol, hexanotriol, y similares; ácidos grasos lineales y ramificados tales como ácido oleico, linoleico, laurico, valerico, heptanoico, caproico, miristico, isovalerico, neopentanoico, trimeil hexanoico, isoesteárico y similares; alcoholes tales como etanol, propanol, butanol, octanol, oleílico, estearílico, linoleilico y similares; agentes tensioactivos aniónicos tales como laurato de sodio, lauril sulfato de sodio y similares; agentes tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio, cloruro de dodeciltrimetilamonio, bromuro de cetiltrimetilamonio y similares; agentes tensioactivo son iónicos tales como éteres de polioxietileno propoxilados, v.gr., poloxamero 231, Poloxamero 182, Poloxamero 184 y similares, los ácidos grasos etoxilados, v.gr., Tween 20, Myrj 45 y similares, los derivados de sorbitán, v.gr., Tween 40, Tween 60, Tween 80, Span 60 y similares, los alcoholes etoxilados, v.gr., éter laurílico de polioxietileno (4) (Brij 30), éter oleílico de polioxietileno (2) y similares, lecitina y derivados de lecitina y similares; los terpenos tales como D-limoneno, α-pineno, β-careno, α-terpineol, carvol, carvona, mentona, óxido de limoneno, óxido de α-pineno, aceite de eucalipto y similares.

También son adecuados los mejoradores de penetración a la piel como ácidos orgánicos y esteres tales como ácido salicílico, salicilato de metilo, ácido cítrico, ácido succínico y similares.

Cantidades Efectivas

Las composiciones descritas antes pueden administrarse a un sujeto en una cantidad efectiva. Una cantidad efectiva es una cantidad que puede producir un resultado deseable en un animal o célula tratado. Como es bien conocido en la técnica medica y veterinaria, la dosis para cualquier animal depende de muchos factores, incluyendo el tamaño del animal en particular, el área de superficie del cuerpo, edad, la composición particular que será administrada, tiempo y ruta de administración, salud general y otros fármacos que son administrados concurrentemente. Se espera que la dosis apropiada para administración tópica de las composiciones de la presente descripción pueda ser de aproximadamente 0.1 a alrededor de 2.5 mg CoQ10/kg de peso corporal (v.gr., de aproximadamente 10 a alrededor de 500 mg para sujetos que varían de aproximadamente 49.895 a alrededor de 136.077 kg. Una cantidad efectiva para usarse con una célula en cultivo también variará, pero puede determinarse fácilmente de manera empírica (por ejemplo, agregando concentraciones variables a la célula y seleccionando la concentración que produce mejor el resultado deseado). Se espera que una concentración apropiada pueda ser de aproximadamente 1 a alrededor de 250 µM.

EJEMPLOS

Los materiales utilizados para los experimentos para generar los datos que acompañan la presente descripción incluyeron lo siguiente: Skmel-28 (HTB-72), PC-3 (CRL-1435) y SkBr3 (HBT-30) se compraron a ATCC. Las líneas celulares se desarrollaron en medio DMEM/F12 (Dulbecco's Modified Eagle Medium: Nutrient Mixture F-12, comercialmente disponible de Invitrogen Corporation) y suplementado con suero de becerro de bovino al 5%. Los anticuerpos Bc1-2 (Cat #:2872), Bax (Cat#:2774), Bid (Cat#:2002), p53 (Cat#:9282), Bcl-x1 (Cat#:7074) e IgG Anti-ratón (Cat#:7076) se compararon a CellSignaling Technology (Boston, MA). Los reactivos y químicos se compraron a Sigma Aldrich (St Louis, MO). Los geles de análisis Western Blot y soluciones reguladoras se compraron a Bio-Rad (Hercules, CA).

Ejemplo 1

Protocolo de expresión de proteínas, (generó los datos en las Figuras: 3, 4, 5, 6, 7, 10a-10d, 13, |4, 16, 18, 19a y 25).

Se desarrollaron células Skme1-28, PC-3 y SkBr3 para confluencia al 80% y se subcultivaron en placas petri. Después de 24 horas, las células adheridas a las palcas y el medio se extrajo. Se agregó medio de tratamiento a cada placa. Siguiendo el tiempo de incubación pretendido, el medio se removió y las células se lavaron con solución salina regulada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés) frías. Las células se

rasparon en PBS frío y se recuperaron en tubos de centrífuga. Las células se formaron en pallas y se lavaron con PBS frío (3 veces). El PBS se removió, después de lo cual se agregó trató con sonido una solución reguladora de lisis para dispersar las estructuras de proteínas. Una solución reguladora de muestra se agrega a cada tubo y la solución se hirvió durante 5 minutos. Usando un equipo de análisis de proteínas de BCA (ácido bicincóninico), la concentración de la proteína se cuantificó para cada muestra. Estos valores determinaron los volúmenes de carga para cada muestra.

Las muestras se cargaron en gel de análisis Western Blot y gel Tris Hc1 de adhesión al 4% y corrido al 12%. El papel de nitrocelulosa se bloqueó durante la noche con soluciones de leche al 5%. Los anticuerpos respectivos se agregaron a cada papel de nitrocelulosa conteniendo las muestras de proteína. Después de 24 horas, se removió el anticuerpo primario y se lavó el papel de extracción para remover cualquier anticuerpo primario no unido. Dependiendo del tipo del anticuerpo primario, se agregó a los extractos de proteína un anticuerpo secundario anti-ratón o anti-conejo. Después de la incubación, se removieron los anticuerpos y se lavaron los papeles de nitrocelulosa. Se agregó un Pico Quimio-luminiscente y el papel de nitrocelulosa se expuso a película de revelado por Rayos X bajo condiciones de cuarto obscuro. La película se reveló para registrar la expresión de proteínas.

Análisis gráfico para el Análisis de Western Blot (Generaron los datos encontrados en las Figuras 12, 15, 17, 19a, 20, 21, 22, 23, 24, 26).

El procedimiento para expresión de proteínas se usó para obtener una imagen fotográfica de la expresión de proteínas. Estas imágenes se fotografiaron en archivos de imágenes para análisis en computadora. Usando el software ImageJ desarrollado por U.S. National Institutes of Health (NIH), se cuantificaron los niveles de expresión de proteínas. La expresión se calculó con base en el nivel de expresión de actina, que fue el control de carga para las muestras. Los valores numéricos se analizaron estadísticamente para significado estadístico.

Muestras histológicas

Se desarrollaron células Skme1-28 en medio DMEM/F12 suplementado con suero al 5% para confluencia del 80%. Las células se tripsinizaron y formaron en pellas usando una centrífuga. Las pellas se resuspendieron en PBS frío. Los sujetos para este estudio fueron ratones desnudos atimicos. Cada sujeto recibió dos inyecciones de la suspensión de células en la región dorsal del ratón. Después de la evaluación visual del establecimiento de un tumor, podría iniciar el tratamiento con una aplicación tópica. Después de 30 días de tratamiento, se extirparon los tumores del ratón y se colocaron en formalina. Cada muestra de tumor se embebió en parafina y se rebanó usando un

micrótomo. Las rebanadas se tiñeron con tinción H & E o S-100. Estas muestras luego se analizaron por un patólogo para evaluar la integridad vascular del tumor.

Las Figuras proveen detalles que se refieren a la síntesis de CoQ10 y las interacciones de proteínas endógenas en un estado cancerígeno, incluyendo su expresión en estados de cáncer. Las Figuras también describen los datos obtenidos de los experimentos anteriores y demuestran los efectos de administración de un compuesto tal como CoQ10, a concentraciones variables y durante diferentes tiempos, en diferentes tipos de células cancerígenas. En resumen, las Figuras incluyen lo siguiente:

La Figura 1 es una descripción de la síntesis metabólica de CoQ10;

La Figura 2 es un resumen de las interacciones de Bax, P53 y Bc1-2 en la inducción de apoptosis;

La Figura 3 muestra la expresión de Bc1-2 en células de melanoma y 50 M CoQ10;

La Figura 4 muestra la expresión de Bc1-2 en células de melanoma incubadas con 50 µM y 100 µNm CoQ10 durante 24 horas;

La Figura 5 muestra la expresión de Bc1-2 en células de melanoma tratadas en presencia y ausencia de CoQ10 usando el método de Resta (TA, por sus siglas en inglés). En los experimentos de TA las células de melanoma se trataron con CoQ10 durante 6, 12, y 24 horas. Después de incubación el medio se reemplazó con medio de cultivo normal durante 24 horas. La expresión de Bc1-2 se midió para evaluar la responsabilidad de apoptosis;

La Figura 6 muestra expresión de Bax en células de melanoma después de 12 y 24 horas de incubación con CoQ10 (50 µM y 100 µM);

La Figura 7 muestra expresión de Bax en células de melanoma tratadas en presencia y ausencia de CoQ10 usando el método de Resta (TA) de 24 horas. En los experimentos de TA se trataron células de melanoma con CoQ10 durante 6, 12 y 24 horas. Después de la incubación se reemplazó el medio con medio de cultivo normal durante 24 horas. La expresión de Bax se midió para evaluar la implicación en apoptosis;

La Figura 8 muestra la expresión de Bid en células de melanoma después de 12 horas de incubación con CoQ10;

La Figura 9 muestra el análisis de histopatología de tumores de melanoma humano inducido en ratones desnudos atímicos. El grupo de tratamiento recibió una aplicación tópica de CoQ10 durante 30 días. El análisis de la patología tumoral indica una alteración en vasculatura de tumoral;

Las Figuras 10a-10d muestran la expresión de Bc1-2 en células de melanoma incubadas con CoQ10 y/o Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) durante 24 horas;

La Figura 11 muestra la expresión de p53 en células de melanoma incubadas con 50 µM y 100 µM Coq10 durante 24 horas;

La Figura 12 es una gráfica que describe la expresión de p53 en células de melanoma incubadas con 50 μM y 100 μM CoQ10 durante 12 horas;

La Figura 13 muestra la expresión de Bc1-x1 en células de melanoma incubadas con CoQ10 durante 6 horas;

La Figura 14 muestra la expresión de Bc1-x1 en células de melanoma incubadas con CoQ10 durante 12 horas;

La figura 15 es una gráfica que cuantifica la expresión de Bc1-x1 en células de melanoma tratadas durante 12 horas con CoQ10;

La Figura 16 muestra la expresión de Caspase-3 en células de melanoma tratadas durante 12 horas con CoQ10;

La Figura 17 es una gráfica que cuantifica la expresión de Caspase-3 en células de melanoma tratadas durante 12 horas con CoQ10;

La Figura 18 muestra la expresión de Mc1-1 en células de melanoma tratadas con la Coenzima Q10 durante 3, 6, 12 y 24 horas;

La Figura 19a es una gráfica que cuantifica la expresión de Mc1-1 en células de melanoma incubadas con CoQ10 durante 12 horas; la Figura 19b es una gráfica que cuantifica la expresión de Mc1-1 en células de melanoma incubadas con CoQ10 durante 24 horas;

La Figura 20 es una gráfica que cuantifica la expresión de BAX en células PC-3 (cáncer de próstata) incubadas durante 4 horas con CoQ10;

La Figura 21 es una gráfica que cuantifica la expresión de Bc1-2 en células de PC-3 incubadas durante 4 horas con CoQ10;

La Figura 22 es una gráfica que muestra la comparación de punto de tiempo de la expresión de Bc1-2 en las células PC-3 tratadas con CoQ10 durante 4 y 24 horas;

La Figura 23 es una gráfica que cuantifica la expresión de Bc1-2 en células SkBr-3 (cáncer de mama) incubadas durante 4 horas con CoQ10;

La Figura 24 es una gráfica que cuantifica la expresión de Bax en células SkBr-3 incubadas durante 8 horas con CoQ10;

La Figura 25 muestra la expresión de Bax en las células SkBr3 con CoQ10 durante 8 horas;

La Figura 26 es una gráfica que compara la expresión de Bc1-2 y Bax después de 24 horas de tratamiento con CoQ10.

Condiciones/Trastornos/Usos

Como se observó antes, las composiciones de la presente descripción pueden utilizarse para el tratamiento de cáncer. Dichas composiciones pueden incluir CoQ10 o sus metabolitos en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede efectuar el contacto celular de Coenzima Q10 endógena o sus metabolitos además de, pero no limitado a, ácido mevalónico y ácido oleico para formar

un complejo intercelular. En las modalidades, dicha composición puede incluir de aproximadamente 0.001% a alrededor de 60% (p/p) de Coenzima Q10. Dichas composiciones pueden ser composiciones tópicas que, a su vez, pueden ser geles, ungüentos, líquidos, cremas, bálsamos, lociones, rociadores, aerosoles, mousses espumas, combinaciones de los mismos y similares.

Como también se observó antes, las composiciones de la presente descripción pueden tener una forma líquida, capaz de introducirse en un sujeto por cualquier medio o ruta de administración dentro del ámbito de los expertos en la materia. Por ejemplo, se pueden administrar las composiciones por las rutas de administración incluyendo, pero no limitado a, los pulmones, intravenosa, oral, transdérmica, rectal, subcutánea, transmucosal, bucal, sublingual, intratumoral, sus combinaciones y similares.

En algunas modalidades, puede ser conveniente nebulizar o aerosolizar las composiciones para administración.

También se proveen métodos para tratar estados de enfermedad con las composiciones presentes. Dichos métodos pueden incluir tratar cáncer. Cuando se utilizan para tratar cáncer, las composiciones pueden estar en un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva a un área de oncogénesis como una monoterapia, en combinación con por lo menos otro agente quimioterapéutico para una indicación dada, en combinación con radioterapia, siguiendo la intervención quirúrgica para remover radicalmente un tumor, en combinación con otros tratamientos alternativos y/o complementarios aceptables para cáncer y similares.

En las modalidades, la presente descripción también provee un método reclamado para reactivar una proteína p53 mutada/inactivada administrando a un área de oncogénesis en un paciente una composición de la presente descripción.

La presente descripción también provee métodos para modular proteínas implicadas en la oncogénesis administrando a un área de oncogénesis en un paciente una composición de la presente descripción. Dichas proteínas pueden modularse por composiciones de la presente descripción incluyen, pero no están limitados a: proteína Pc1-2; proteína Bax, proteína Bid, proteína Bim; proteína Bad, proteína Bak; proteína MNc1-1; proteína Bc1-x1; proteína Bc1-xs; proteína Bc1-w; proteína Bik; proteína Bok; proteína BimL; proteína A1; proteína Hrk; proteína Bik; proteína BNIp3; proteína B1k; proteína Noxa; proteína Puma; proteína VEGF; proteína FGF-1/FGF-2; proteína Hif-α; proteína angiostatina; proteína TGF-β; proteínas SMAD; cdk (cinasas dependientes de ciclina); el complejo PI3K/akt.

En otras modalidades, las composiciones de la presente descripción se pueden usar para regular y/o restaurar un estado de apoptosis saludable en células cancerígenas. La disfunción mitocondrial y desregulación de apoptosis están implicados en muchas enfermedades tales como cáncer y neurodegeneración. La disfunción de

cadenas respiratorias (RC) pueden tener un papel en apoptosis, como se demostró usando mutaciones de ADN mitocondrial como modelos genéticos. Aunque algunas mutaciones eliminan todo RC, otros complejos específicos blanco, que dan como resultado la disminución o pérdida completa de flujo de electrones, los cuales conducen a respiración alterada y síntesis de trifosfato adenosina (ATP). A pesar estímulos apoptoticos. Las células que crecen de RC se protegen contra apoptosis inducida por estrés mitocondrial y de retículo endoplásmico (ER). Las células con RC, pero incapaces de generar lujo electrónico, se protegen contra apoptosis mitocondrial, aunque pueden tener sensibilidad incrementada a estrés por ER. Finalmente, las células con una reducción parcial en flujo electrónico tienen apoptosis incrementada bajo ambas condiciones. RC modula la apoptosis en una forma dependiente de contexto de producción de ATP y que las respuestas apoptoticas son el resultado del juego interno entre el estado funcional mitocondrial y aspectos ambientales.

La Ejecución de apoptosis y comunicación entre factores oncogénicos también pueden mediarse por factores liberados tales como citocromo C, Endo G o AIF a través de poroso de membrana mitocondrial que se abren por despolarización de membrana.

Las células cancerígenas también general lactato excesivo en presencia de oxígeno (glicolisis aeróbica). Ahora parece que este fenómeno es el producto de dos factores: un regreso al metabolismo más glicólico de los embriones y alteraciones en fosforilación oxidativa (OXPHOS) para incrementar la producción de especies de oxígeno reactivo mitocondrial (ROS). Las alteraciones en la ruta de transducción de señal Ras-PI3K-Akt puede dar como resultado la inducción de hexocinasa II y su unión a ATP mitocondrial de redireccionamiento de proteína mitocondrial para fosforilar glucosa y dirigir la glicolisis. Además, la inhibición parcial de OXPHOS por mutaciones de genes mitocondriales (línea germinal o somática) puede reducir el flujo de electrones a través de la cadena de transporte electrónico, incrementando la producción de ROS mitocondrial. Los proto-oncogenes nucleares de mutagénesis de ROS incrementados (inicio) y dirige la replicación nuclear (promoción), dando como resultado cáncer. Por lo tanto, la hexocinasa II y ROS mitocondrial pueden ser blancos alternos útiles para terapia de cáncer.

El flujo metabólico relacionado con cáncer está comprometido en un estado oncogénico y cambia a un estado glicólitico. Una supervivencia de la célula de ´cáncer depende vitalmente del metabolismo de glucosa y bajos niveles de oxígeno. Es más desconcertante que la actividad mitocondrial sea atenuada más significativamente al punto de aletargamiento. La fosforilación oxidativa usualmente asociada con Complejo I-IV que acepta electrones del Ciclo de ácido Cítrico (TCA) esencialmente se apaga. Existe un incremento marcado en la cantidad de radicales libres y actividad de lactato deshidrogenasa. Por lo tanto, la célula de cáncer está en un estado del:

1) Oxígeno disminuido (hipoxia)

2) Incremento de formación de radicales libres

3) Apoptosis desregulada (muerte celular)

4) Dependencia de metabolismo de glucosa

5) Formación de vasos sanguíneos incrementada

6) Reconocimiento inmune alterado (inicia estado autoregulador)

En las modalidades, el efecto que CoQ10 puede tener sobre las células de cáncer puede depender, en parte, de varios estados de flujo metabólico y oxidativo exhibido por las células de cáncer. CoQ10 puede utilizarse para interrumpir y/o interferir con la conversión de una dependencia de células oncogénicas de glicolisis y utilidad incrementada de lactato. Dado que se refiere a un estado cancerígeno, esta interferencia con el flujo glicolitico y oxidativo de microambiente tumoral puede influenciar la apoptosis y angiogénesis en una manera que reduce el desarrollo de una célula de cáncer.

En las modalidades, la interacción de Coenzima Q10 con factores de flujo glicolítico y oxidativo pueden incrementar la capacidad de Coenzima Q10 para ejercer su efecto apoptotico restaurativo en cáncer mientras establece blancos de fármacos viables para el descubrimiento y desarrollo de fármaco.

Mientras que la descripción anterior se ha enfocado en la Coenzima Q10 y sus metabolitos, otros compuestos relacionados con CoQ10 que pueden administrarse en lugar de, o en combinación con, CoQ10 incluyen, pero no se limitan a, benzoquinonas, isoprenoides, farnesoles, acetato de farnesilo, pirofosfato de farnesilo, 1-fenilalanina, d-fenilalanina, dl-fenilalanina, l-tirosina, d-tirosina, dl-tirosina, 4-hidroxi-fenilpiruvato, 4-hidroxi-fenilacetato, 4-hidroxi-cinamato, dipéptidos y tripeptidos de tirosina o fenilalanina, 3,4-dihidroximandelato, 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol, 3-metoxi-4-hidroximandelato, ácido vanilico, acetato de fenilo, piridoxina S-adenosil metionina, pantenol, ácido mevalonico, pirofosfato de isopentilo, butirato de fenilo, 4-hidroxi-benzoato, pirofosfato de decaprenilo, beta-hidroxibutirato, 3-hidroxi-3-metil-glutarato, acetilcarnitina, acetoacetilcarnitina, acetilglicina, acetoacetilglicina, carnitina, ácido acético, ácido piruvico, 3-hidroxi-3-metilglutarilcarnitina, todas las formas isoméricas de serina, alanina, cisteína, glicina, treonina, hidroxiprolina, lisina, isoleucina, y leucina, ácidos grasos con número de carbono uniforme de C4 a C18 (ácidos butírico, caproico, caprilico, caprico, laurico, miristico, palmítico y esteárico) sales de carnitina y glicina, v.gr., palmitoilcarnitina y palmitoilglicina y 4-hidroxi-benzoato polipreniltransferasa, cualesquiera sales de estos compuestos, así como sus combinaciones y similares.

Las figuras se ofrecen a manera de ilustración, no a manera de limitación. Mientras que se han provisto ejemplos específicos, la descripción anterior es ilustrativa y no restrictiva. Cualquiera o más de los aspectos de las modalidades previamente descritas pueden combinarse de cualquier manera con uno más aspectos de cualesquiera otras modalidades en la presente descripción. Además, muchas variaciones de la

presente descripción serán evidentes para los expertos en la materia al revisar la especificación.

Otras Referencias

Todas las publicaciones y documentos de patentes citados en esta solicitud se incorporan por referencia en la parte pertinente para todos los propósitos al mismo grado que si cada publicación individual o documento de patente fueran denotados individualmente. Por su cita de varias referencias en este documento, los solicitantes no admiten ninguna referencia particular es "técnica anterior" a su descripción.

Se entiende que mientras que se ha descrito la presente descripción junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior se pretende que ilustre y no limite el alcance de la presente descripción, que se definen para el alcance de las reivindicaciones anexas. Otros aspectos, ventajas y modificaciones están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

REIVINDICACIONES

1.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque la composición comprende un fosfolípido, un agente bioactivo que comprende coenzima Q10, en donde la coenzima Q10 está presente en una cantidad de desde aproximadamente 0.001% a aproximadamente 60% (p/p) de la composición, y un portador farmacéuticamente aceptable, y además caracterizado porque la composición induce la modulación en una célula cancerígena de por lo menos dos marcadores oncogénicos seleccionados del grupo que consiste de Bcl-2; Bax; Bid; Bim; Bad; Bak; Mcl-1; Bcl-xl; Bcl-xs; Bcl-w; Bik; Bok; BimL; A1 relacionado a Bcl-2; Harakiri (Hrk); BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacción proteína-proteína 3(BNIP3); Blk; proteína Noxa; Proteína Puma; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-1, FGF-2; Hif-α; angiostatina; factor de crecimiento transformante (TGF)-β; una smad; una quinasa dependiente de ciclina (CDK); una fosfoinositida-3-quinasas (PI3K), caspasa 3, y una Akt.

2.- Una composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos se seleccionan del grupo que consiste de Bcl-2, Bad, Bid, Bcl-xl, caspasa 3, Bax, y Mcl-1.

3.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos son Bax y Bcl-2.

4.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos son Bax y Bid.

5.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la modulación de los por lo menos dos marcadores oncogénicos comprende además la activación de la proteína p53.

6.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el nivel de expresión de por lo menos un marcador oncogénico es menor de 50% diferente de un nivel de marcador oncogénico normalizado.

7.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el nivel de expresión de por lo menos un marcador oncogénico es menor de 25% diferente de un nivel de marcador oncogénico normalizado.

8.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque el nivel de expresión de por lo menos un marcador oncogénico es menor de 10% diferente de un nivel de marcador oncogénico normalizado.

9.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste de geles, ungüentos, cremas, bálsamos, mouses, espumas, aspersores, aerosoles, líquidos, polvos nebulizados, y supositorios.

10.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición se administra sistémicamente o localmente.

11.- La composición farmacéutica de la reivindicación 1, caracterizada porque la composición se administra vía oral, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosal, intestinal, parenteral, intramuscular subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular.

12.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque la composición comprende un fosfolípido, un agente bioactivo que comprende coenzima Q10, en donde la coenzima Q10 está presente en una cantidad de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 60% (p/p) de la composición, y un portador farmacéuticamente aceptable, y además caracterizado porque la composición induce la modulación en una célula cancerígena de por lo menos dos marcadores oncogénicos, en donde el nivel de expresión de por lo menos un marcador oncogénico es menor de 50% diferente de un nivel de marcador oncogénico normalizado.

13.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizado porque el nivel de expresión de por lo menos uno de los marcadores oncogénicos es menor de 25% diferente de un nivel de marcador oncogénico normalizado.

14.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizado porque el nivel de expresión de por lo menos uno de los marcadores oncogénicos es menor de 10% diferente de un nivel de marcador oncogénico normalizado.

15.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizado porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos son seleccionados del grupo que consiste de Bcl-2; Bax; Bid; Bim; Bad; Bak; Mcl-1; Bcl-xl; Bcl-xs; Bcl-w; Bik; Bok; BimL; A1 relacionado a Bcl-2; Harakiri (Hrk); BCL2/adenovirus E1B 19 kDa interacción proteína-proteína 3(BNIP3); Blk; proteína Noxa; Proteína Puma; factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF);

factor de crecimiento fibroblástico (FGF)-1, FGF-2; Hif-α; angiostatina; factor de crecimiento transformante (TGF)-β; una smad; una quinasa dependiente de ciclina (CDK); una fosfoinositida-3-quinasas (PI3K), caspasa 3, y una Akt.

16.- Una composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos se seleccionan del grupo que consiste de Bcl-2, Bad, Bid, Bcl-xl, caspasa 3, Bax, y Mcl-1.

17.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos son Bax y Bcl-2.

18.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque los por lo menos dos marcadores oncogénicos son Bax y Bid.

19.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque la modulación de los por lo menos dos marcadores oncogénicos comprende además la activación de la proteína p53.

20.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque la composición está en una forma seleccionada del grupo que consiste de geles, ungüentos, cremas, bálsamos, mouses, espumas, aspersores, aerosoles, líquidos, polvos nebulizados, y supositorios.

21.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque la composición se administra sistémicamente o localmente.

22.- La composición farmacéutica de la reivindicación 12, caracterizada porque la composición se administra vía oral, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosal, intestinal, parenteral, intramuscular subcutánea, intramedular, intratecal, intraventricular, intravenosa, intraperitoneal, intranasal, o intraocular.

FIGURAS

1/16

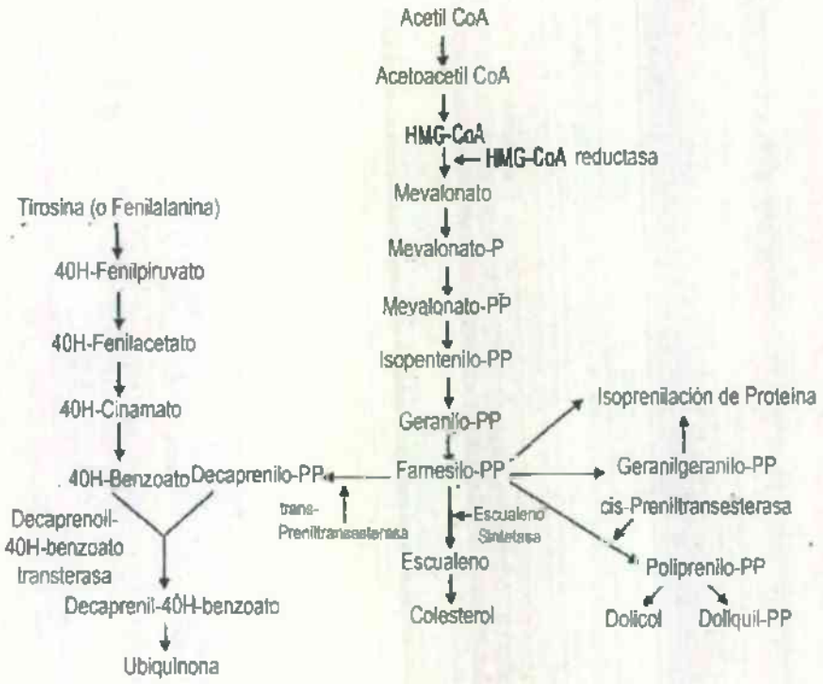


FIG. 1

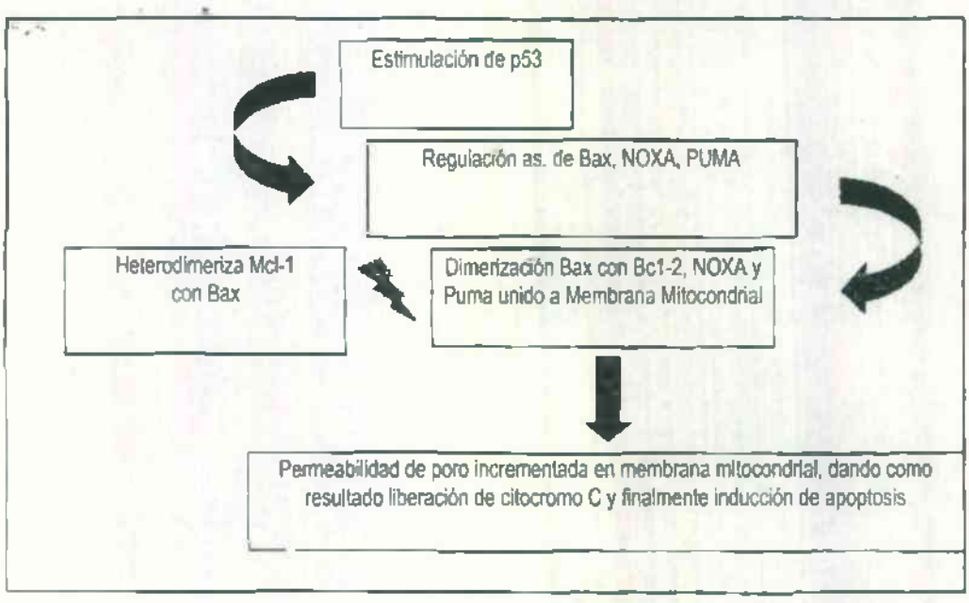


Figura 2

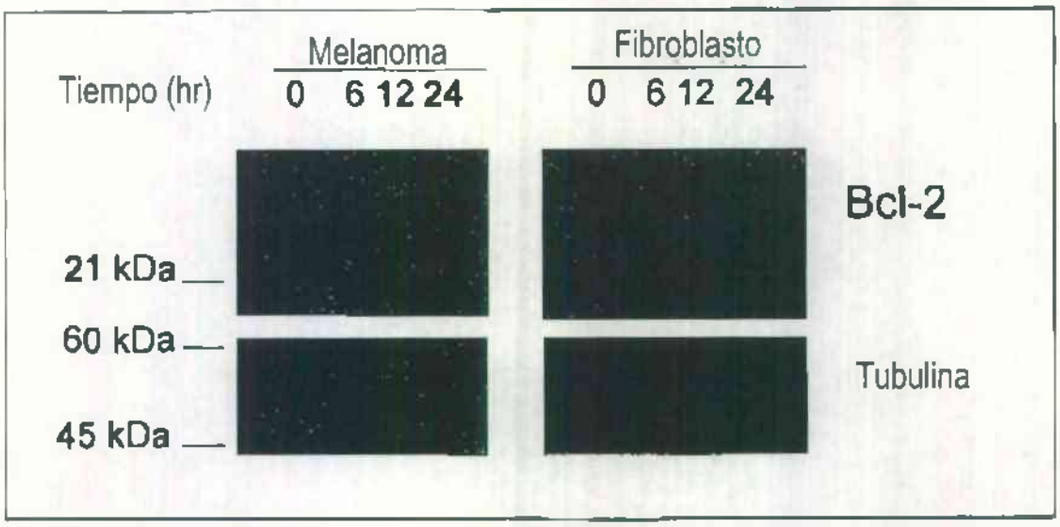
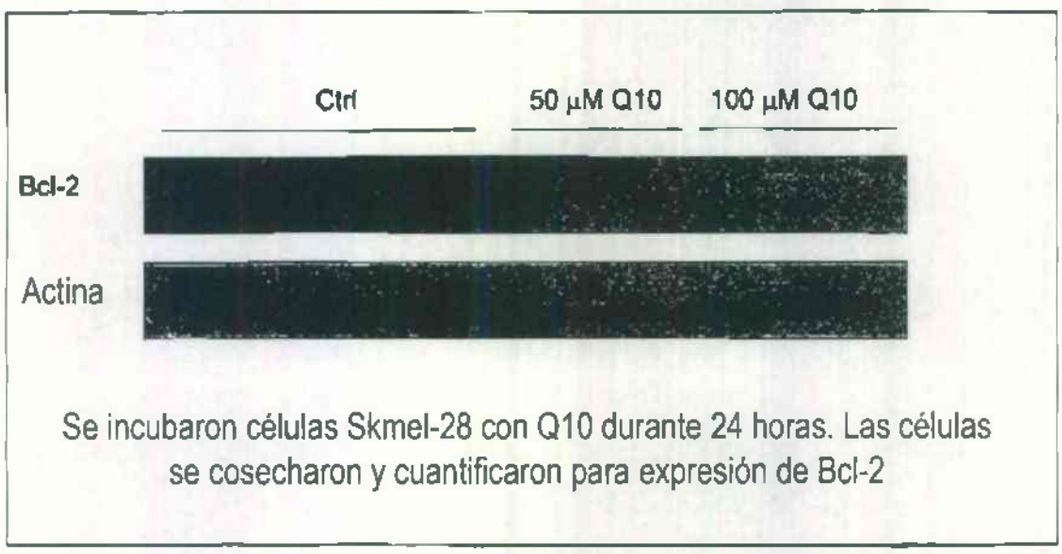


Figura 3



Se incubaron células Skmel-28 con Q10 durante 24 horas. Las células se cosecharon y cuantificaron para expresión de Bcl-2

Figura 4

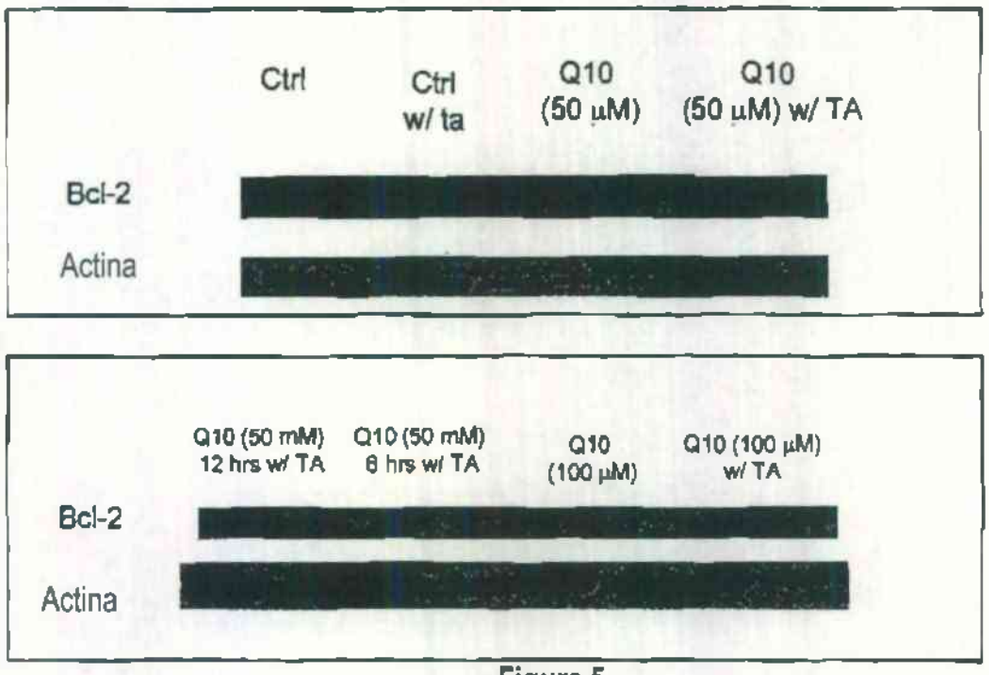


Figura 5

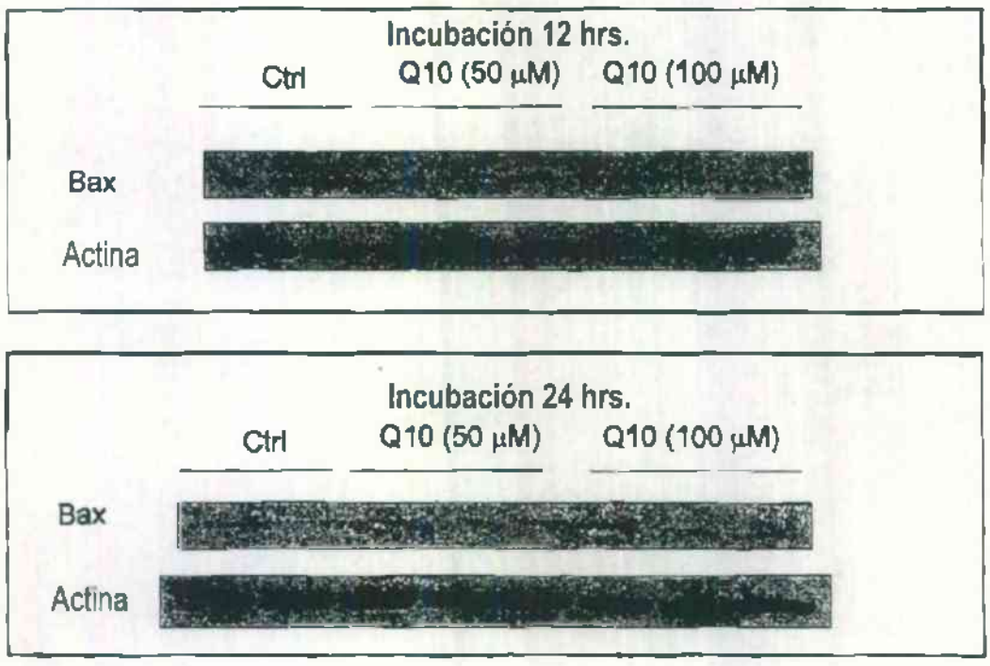


Figura 6

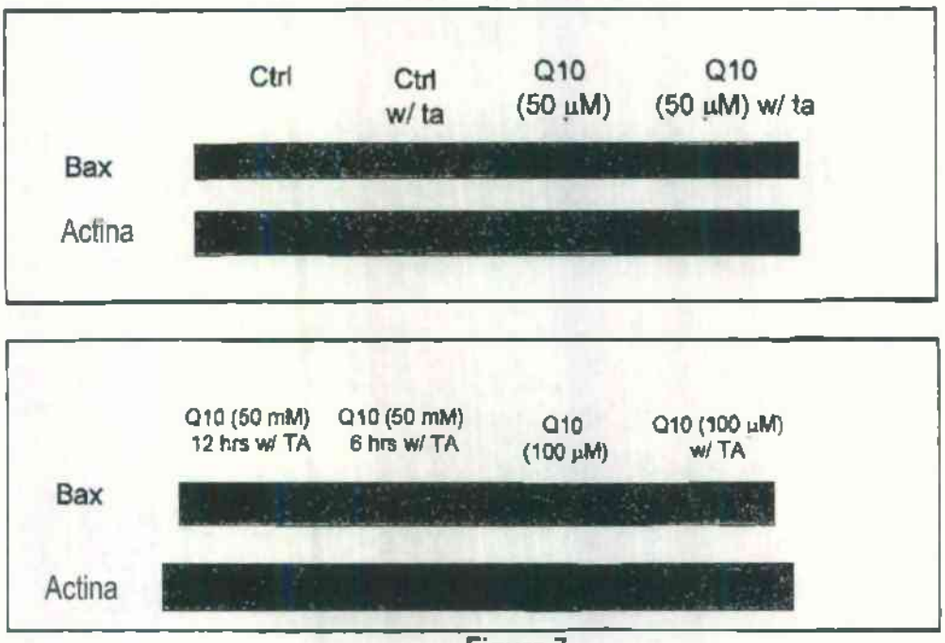


Figura 7

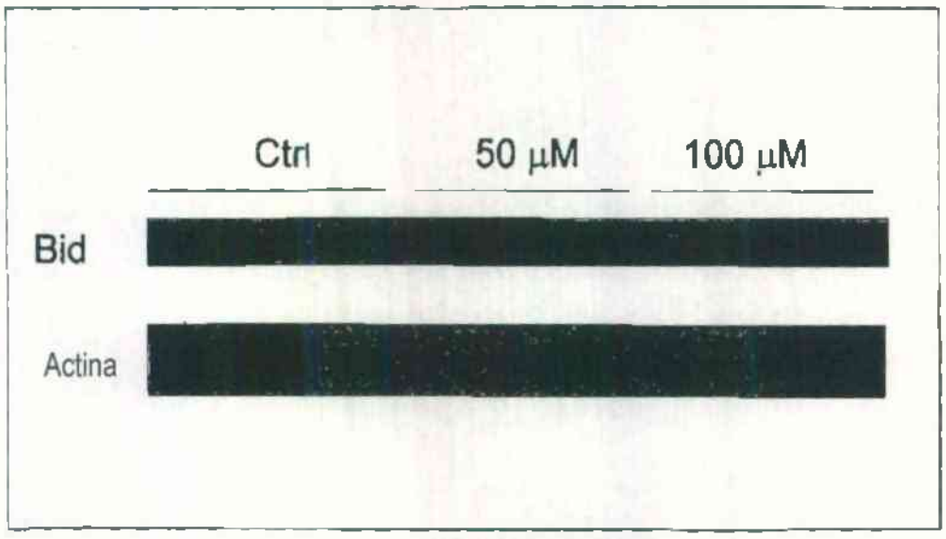
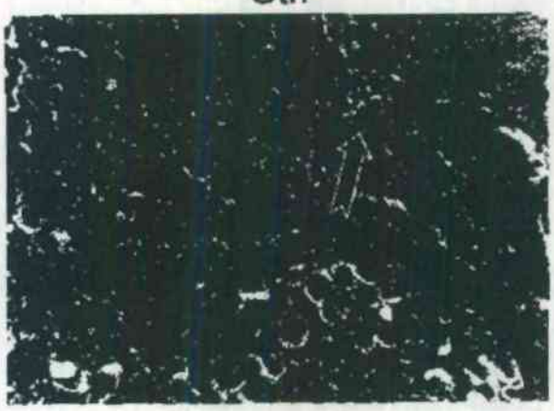


Figura 8

Reducción en Angiogénesis en Tumores de Melanoma tratados con

Ctrl



Tratamiento

Figura 9

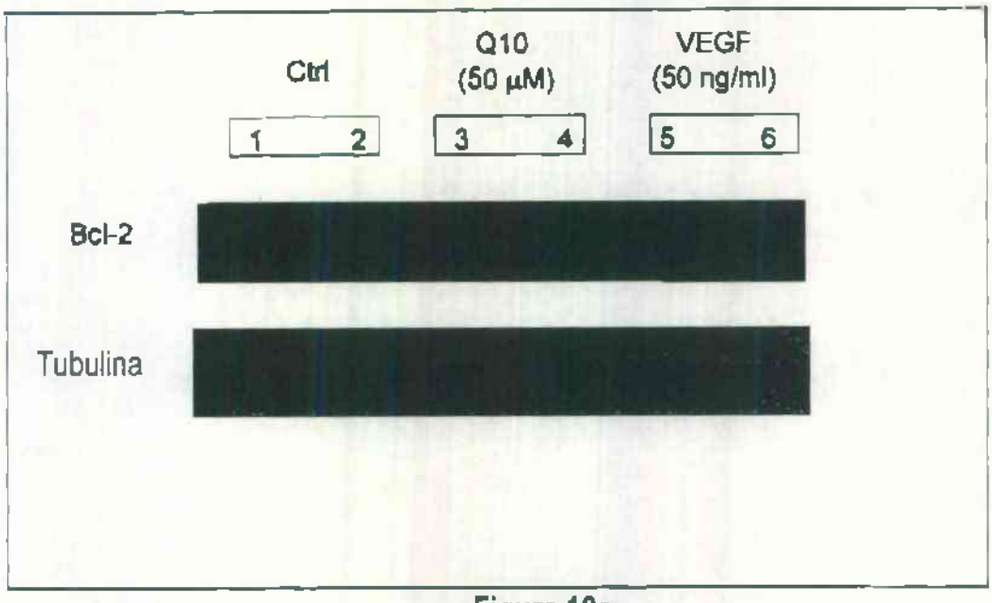


Figura 10a

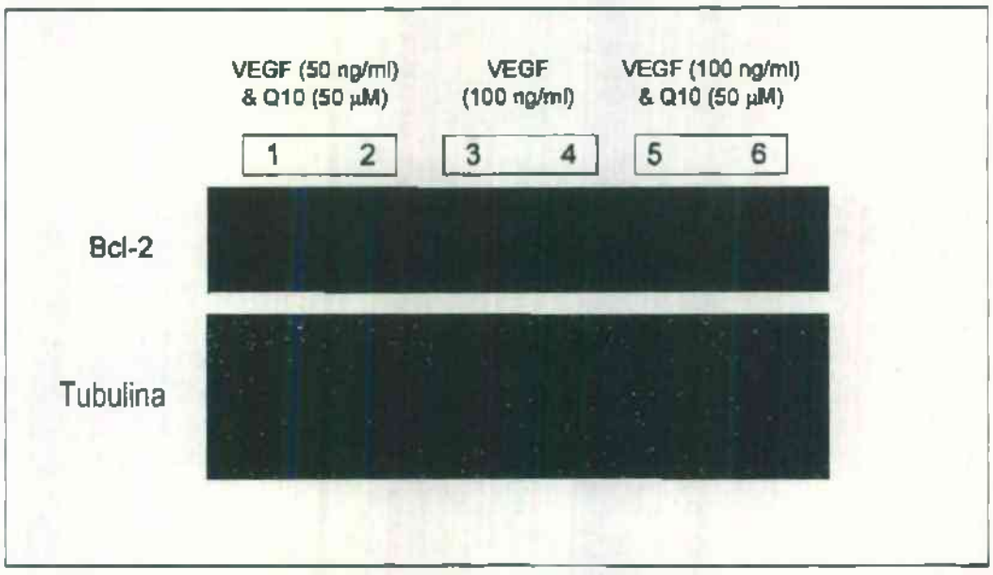


Figura 10b

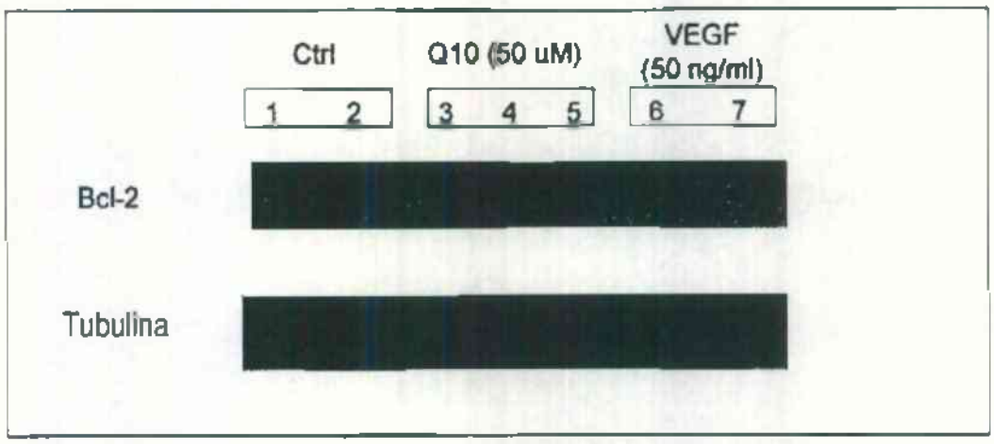


Figura 10c

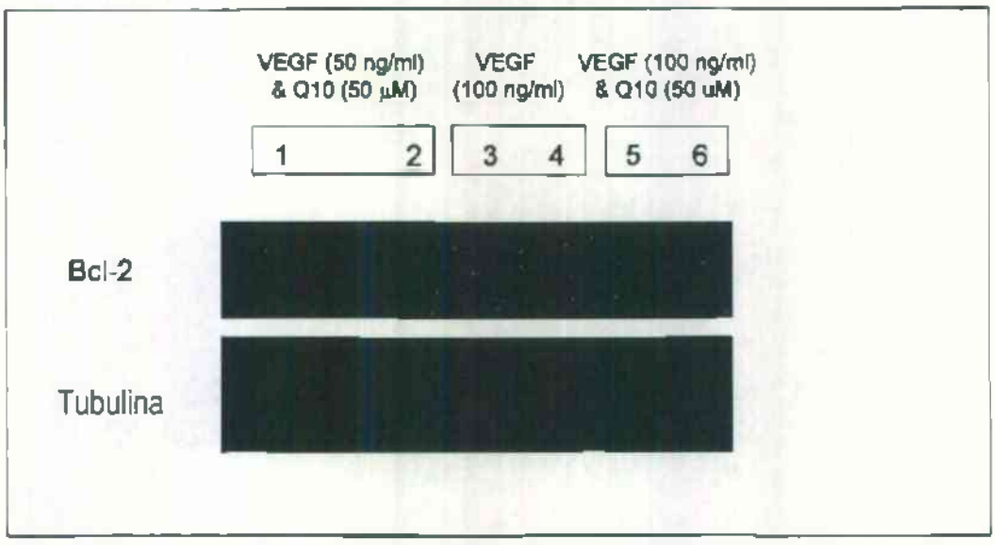


Figura 10c

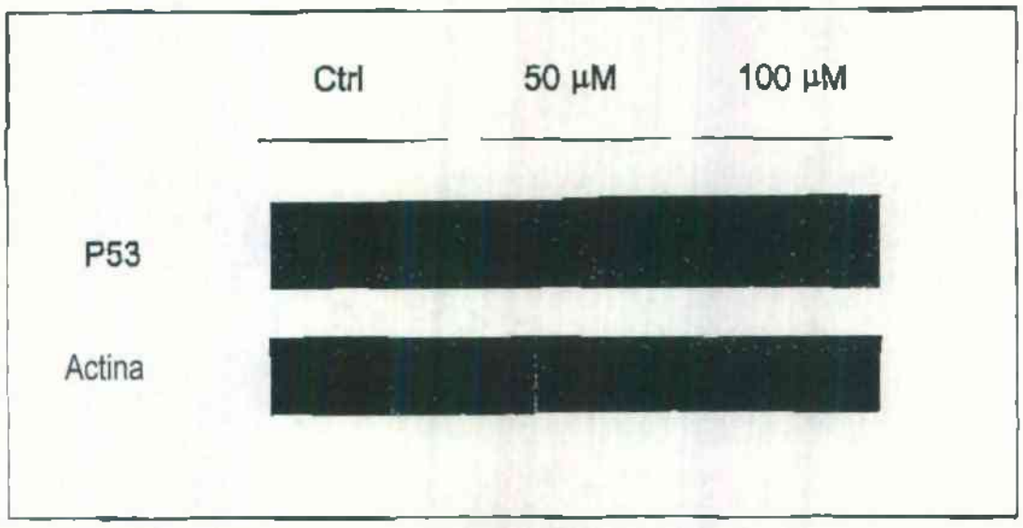


Figura 11

Expresión de P53 para células de Melanoma incubadas con Coenzima Q10 durante 12 horas

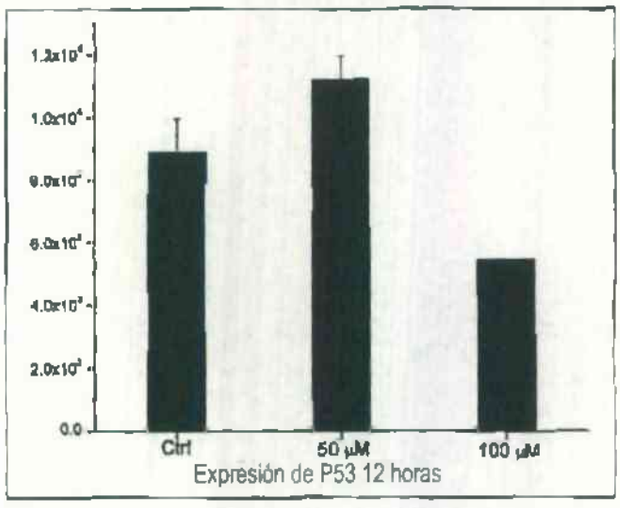


Figura 12

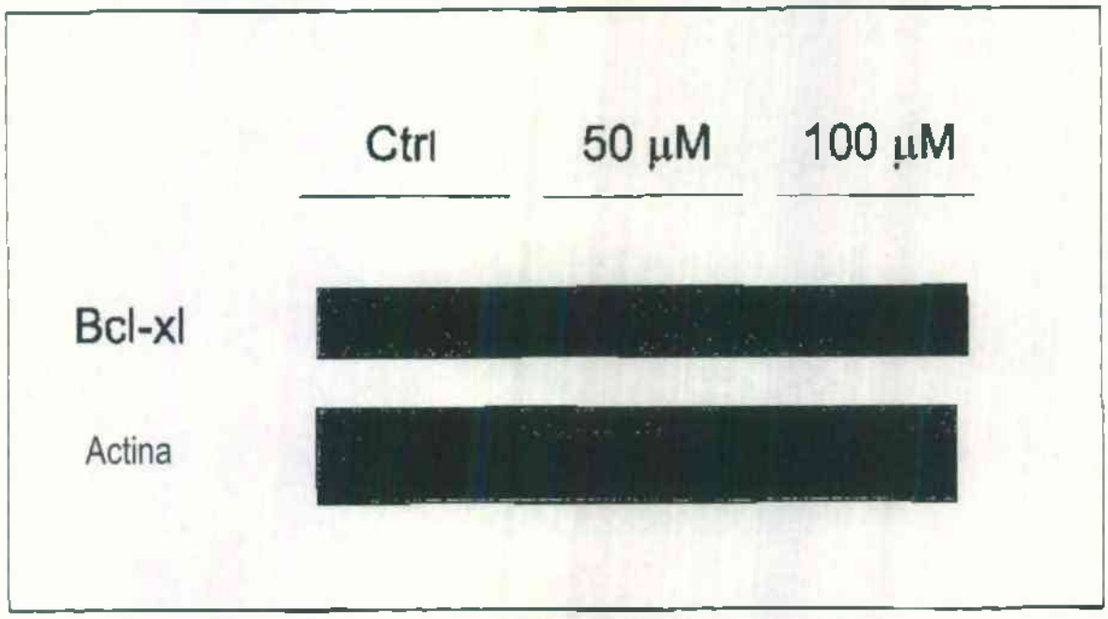


Figura 13

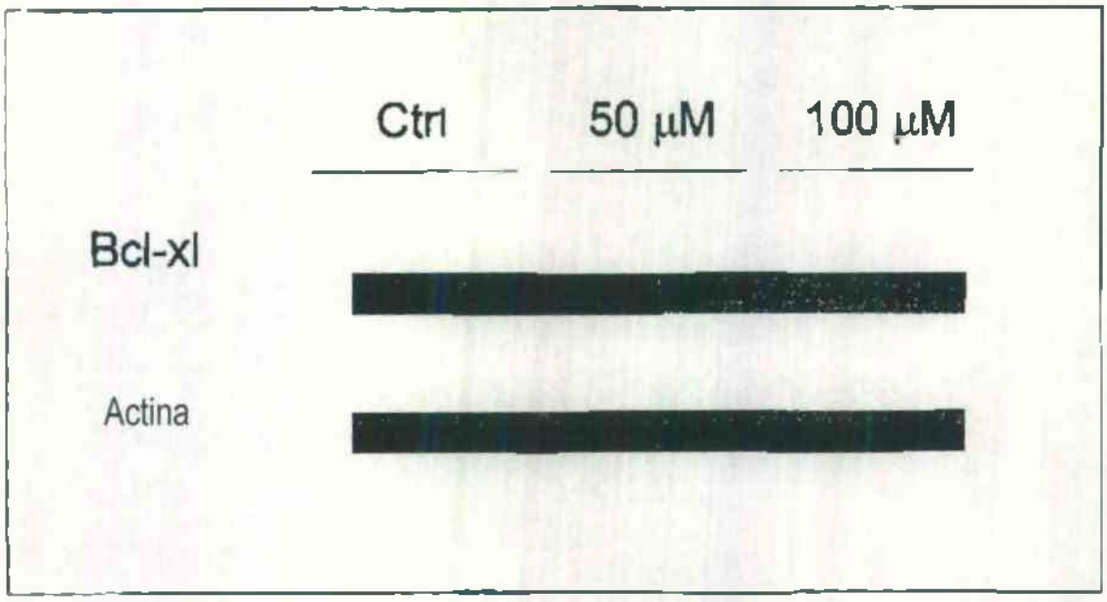


Figura 14

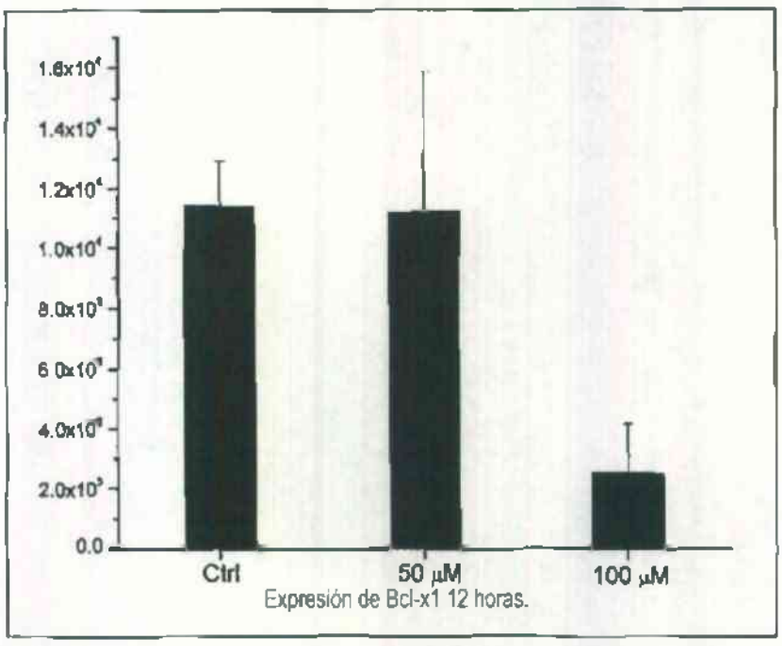


Figura 15

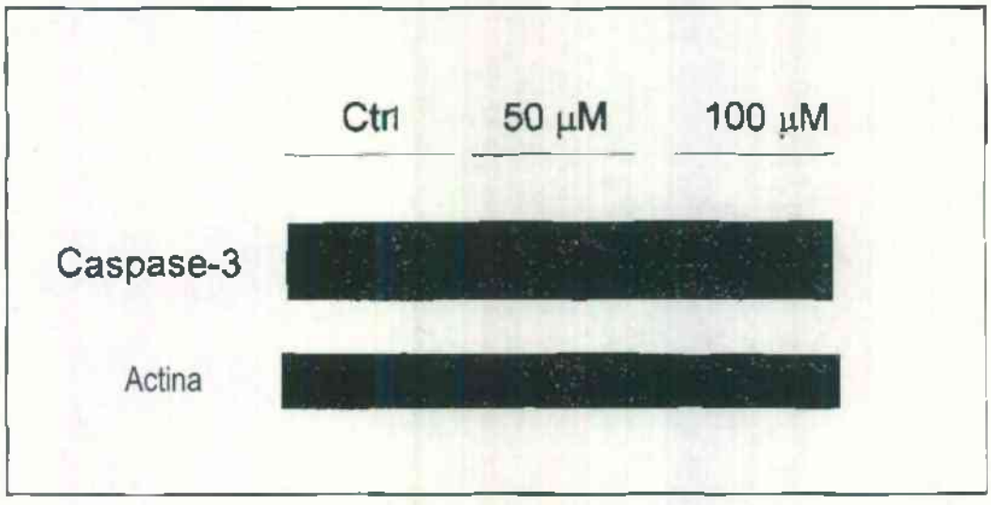


Figura 16

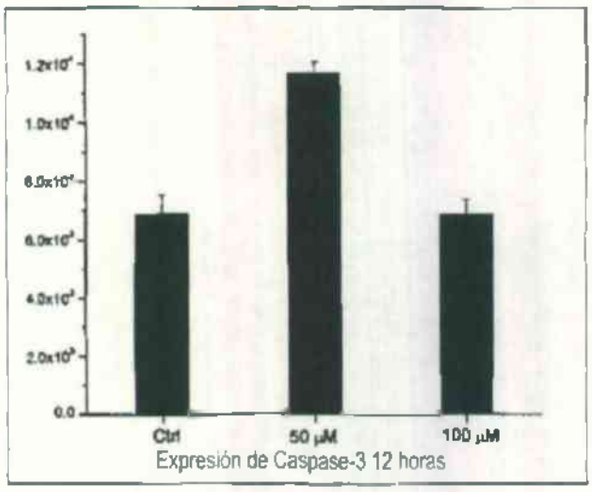


Figura 17

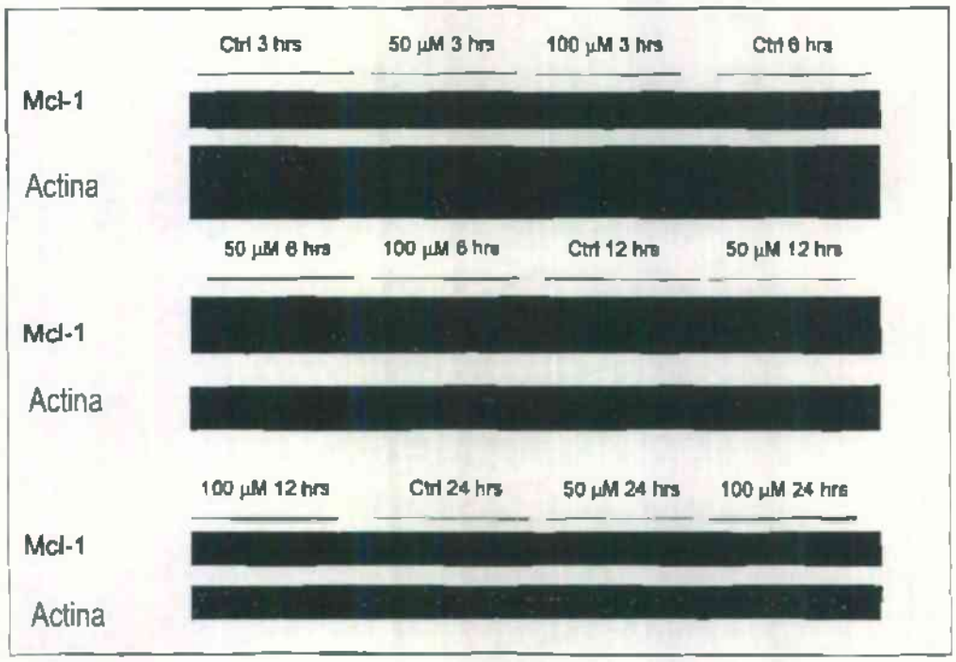


Figura 18

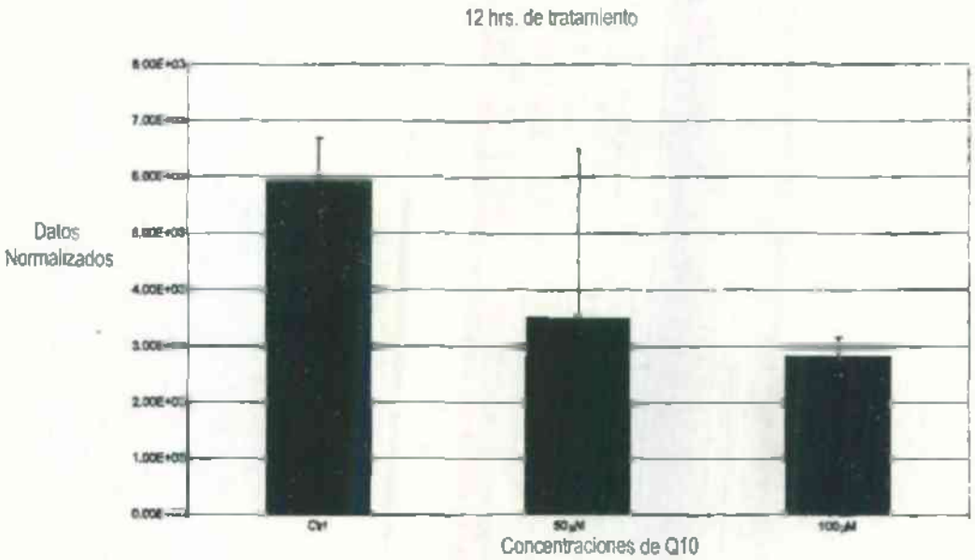


Figura 19a

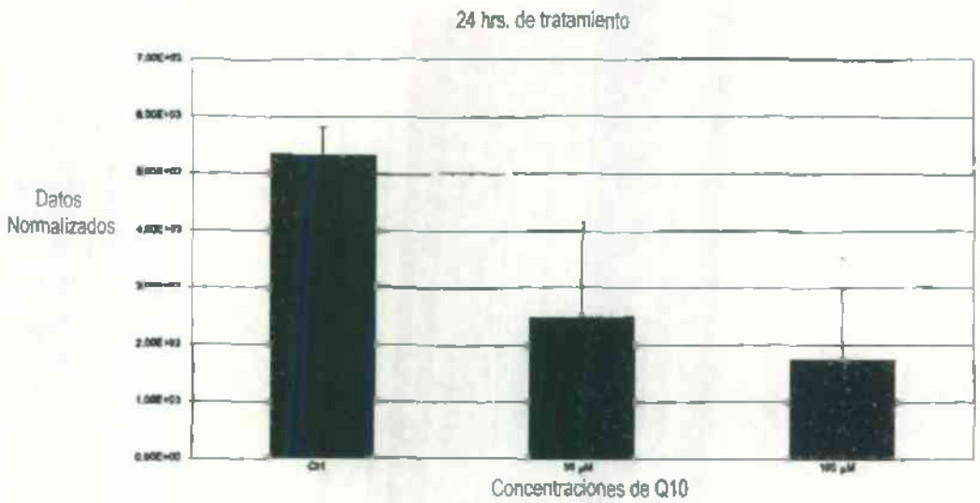


Figura 19b

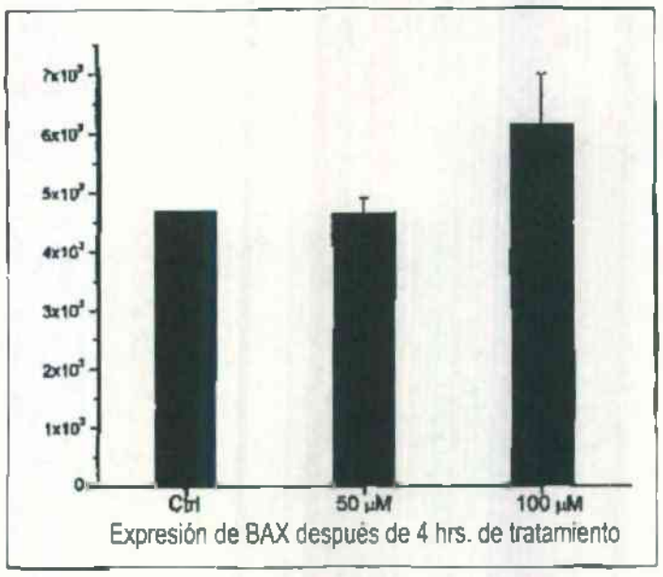


Figura 20

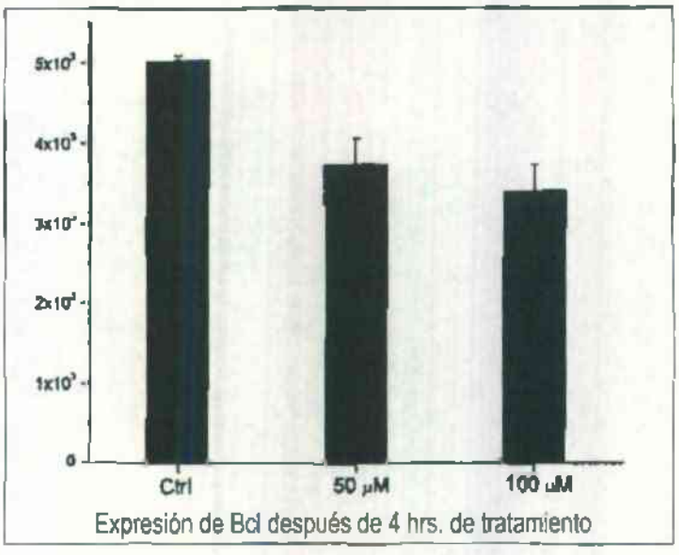


Figura 21

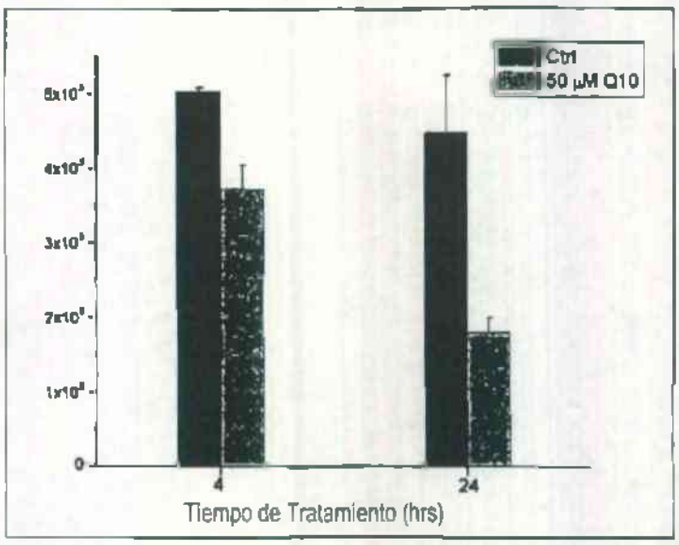


Figura 22

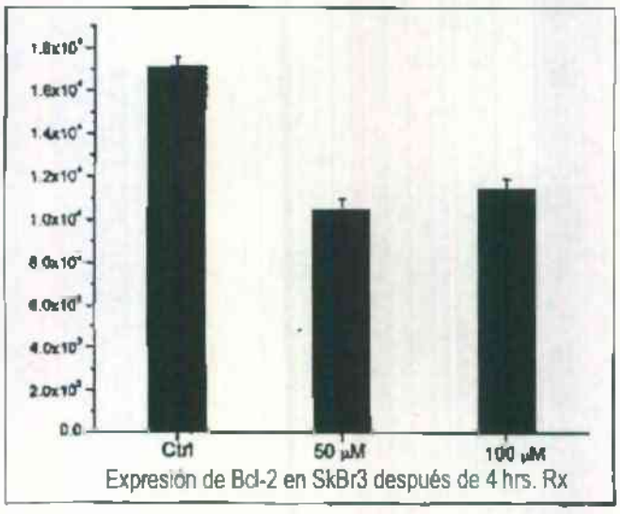


Figura 23

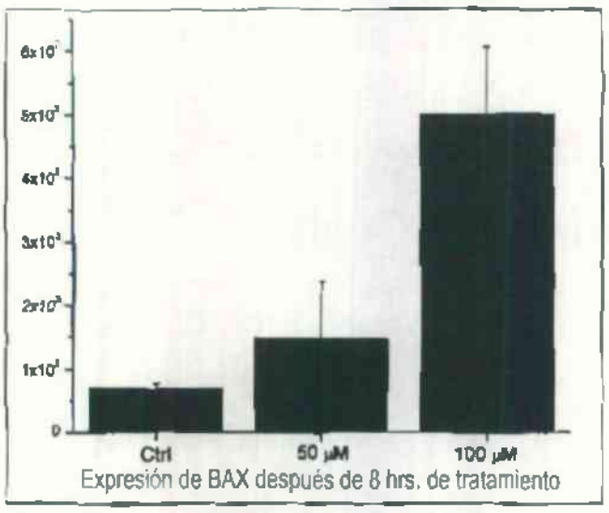


Figura 24

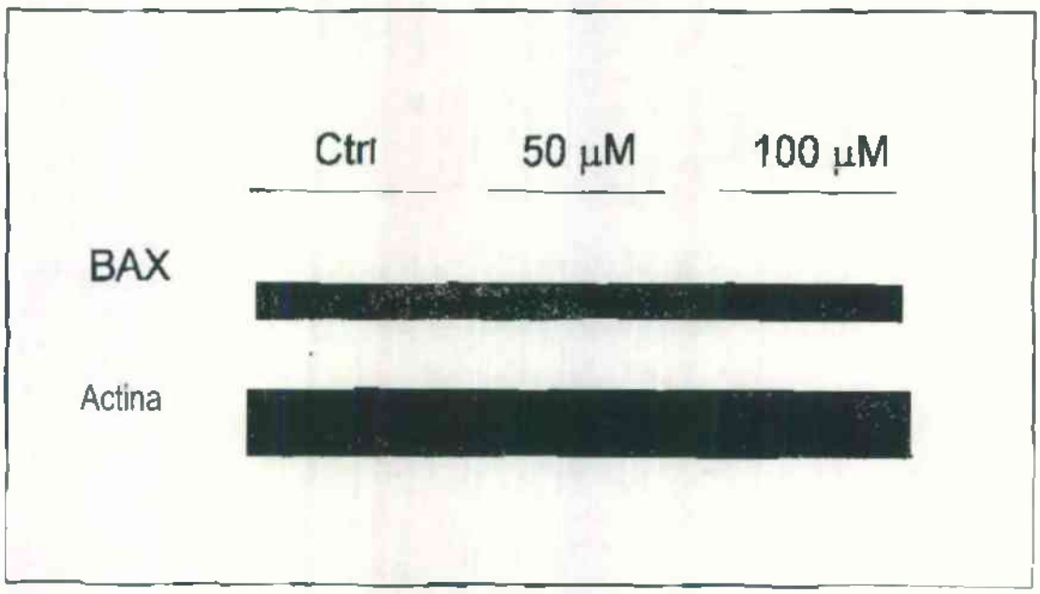


Figura 25

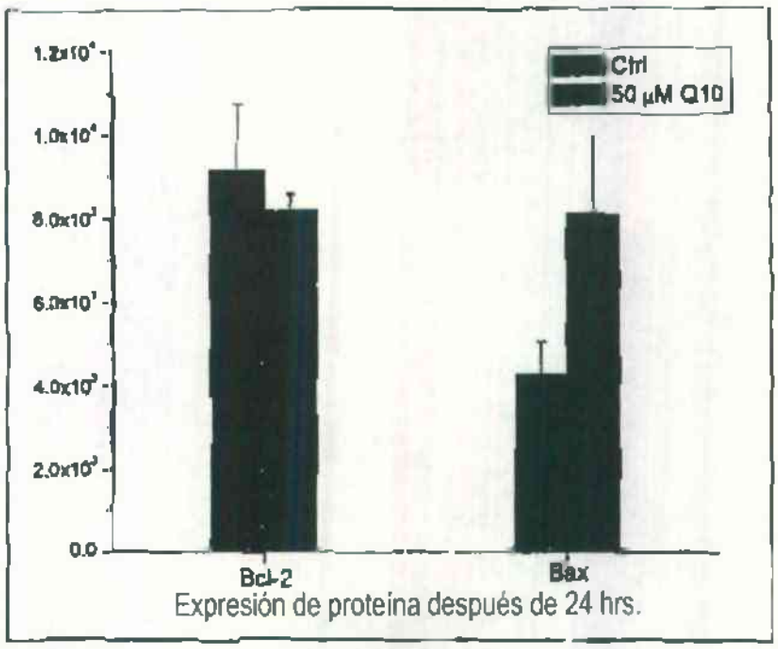

Ctrl
50 µM Q10
1.2x10⁴
1.0x10⁴
8.0x10³
6.0x10³
4.0x10³
2.0x10³
0.0
Bcl-2
Bax
Expresión de proteína después de 24 hrs.

Figura 26

RESUMEN

La presente descripción se refiere a un método para inducir apoptosis en una célula cancerígena por el suministro de Coenzima Q10 exógena o sus metabolitos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para efectuar el contacto celular de Coenzima Q10 endógena o sus metabolitos además de, pero no limitado a, ácido mevalónico y ácido oleico para formar un complejo intracelular. La presente descripción también provee un método para modular la ruta p53 y familia de proteínas Bc1-2 de tal manera que restaura el potencial apoptotico a una célula cancerígena por el suministro de Coenzima Q10 en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La presente descripción además provee un método para normalizar específicamente la relación de miembros por-apoptoticos y anti-apoptoticos de la familia de genes Bc1-2 en una proporción para reprogramar a una célula cancerígena para que sufra de apoptosis.

SML\SML\ID-272150\WPC19649

010-19649-843-001-2

46

© CAVELIER ABOGADOS

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	*Espacio reservado para el adhesivo de radicación*

DELEGATURA PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL
FORMULARIO PARA OTORGAR PODER A ABOGADO
EN LOS TRÁMITES DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

1. Datos del otorgante

☐ *Persona Natural* ☒ *Persona Jurídica*

BERG PHARMA LLC

Nombre o denominación/Razón Social completa(En caso de que haya más de un solicitante, relaciónese en hoja adjunta

Nombre del Representante _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del otorgante	
Estado de Delaware, Estados Unidos de América	1845 Elm Hill Pike, Nashville, Tennessee 37210, Estados Unidos de América	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
clientes@cavelier.com	2118650	3473611

2. Datos del Apoderado

Principal Luz Clemencia Suárez de Páez	35.456.344	23.555
Primer Suplente Nidia Osorio López	39.787.682	73.366
Segundo Suplente Oscar Correa Barbosa	79.524.634	71.027
Apellidos y Nombre	**Documento de Identificación**	**T.P.(sólo abogados Profesionales)**

Nacionalidad/País de constitución	*Dirección del apoderado*	
Colombiana	Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia	
Dirección Electrónica	No. Fax	Número Telefónico
patentescavelier@cavelier.com	*2118650*	*3473611*

☐ **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico.**

PED-F06 v1 (2012-04-19)

MEI 14036952v.1

Mediante el presente documento, la persona indicada en el punto 1 de este documento nombra a las personas que se identifican en el punto 2 como sus apoderados en los términos del artículo 66 del Código de Procedimiento Civil, para las actuaciones que se relacionan a continuación.

3. Actuaciones en cuestión:

Este poder concierne:

☒ Todas las solicitudes y/o registros actuales y futuros del otorgante.

☐ La(s)siguiente(s)solicitud(es)y/o registro(s):

NOMBRE	NUMERO DE SOLICITUD O REGISTRO

Nota: Si el espacio anterior no es suficiente, por favor relacione las actuaciones en hoja anexa.

4. Alcance del poder:

☒ Confiero expresamente al (los) apoderado(s) todas las facultades legales para que represente mi(s) interés(es) en la(s) actuación(es) señalada(s) en el punto 3 de este documento, incluyendo:

- ☒ Desistir de la(s)solicitud(es) y de la demás actuaciones
- ☒ Renunciar a los derechos del registro de signos distintivos o de nuevas creaciones
- ☒ Transigir
- ☒ Recibir
- ☒ Conciliar
- ☒ Ratificar los actos de agentes oficiosos

5. Firma

Nombre del Firmante	Luz Clemencia de Páez **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ** **Firma del Apoderado**
MA DL# S26084614	23.555 TP #23555 CSJ **Tarjeta Profesional**

WPC19649ND-224182

PI00-F06 v1 (2012-04-19)

M31 14036952v.1

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

48

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 101238

Bogotá D.C., Septiembre 23 de 2014 - 11:50:04

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	636834365	23/09/2014	11.029.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr UNDITARIO	Vr CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1603 INVOCAR LA NOTORIEDAD DENTRO DE UN TRAMITE DE OPOSICION	464.000.00	464.000.00
				$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-*****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-212870- -00000-0000
Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-133917- -00016-0000
Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 49

COLO: 19649-844-0048.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

149

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 102338

Bogotá D.C., Septiembre 25 de 2014 - 11:11:51

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	999999999	96736	11/09/2014		1.000.00
RECIBO DE CA	999999999	99345	17/09/2014		278.000.00
RECIBO DE CA	999999999	99363	17/09/2014		93.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
12	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	372.000.00
				$372.000.00

SON: **TRESCIENTOS SETENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-133917- -00016-0000
Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 14-212870- -00000-0000
Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

COLO: 19649-841-004-8.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-133917- -00016-0000

Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

No. 14-212870- -00000-0000

Fecha: 2014-09-25 16:42:51 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decision 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN 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 ☐