

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Expediente No. NC2016/0004921

**Solicitud de registro de patente de invención denominada
“UN NANOCOMPLEJO MICELAR CON UN POLIMERO
ENLAZADO A UN FLAVONOIDE”**

**Solicitante: AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND
RESEARCH.**

Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH**, solicitante de la patente en referencia, a continuación doy respuesta al Oficio No. **16050** que fue notificado el 26 de diciembre de 2016.

1. Respecto al poder de la solicitud

En el numeral 1 del oficio No. **16050**, se presentan las siguientes observaciones sobre el poder de la solicitud:

“Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado”

Sobre esto se indica que adjunto a este memorial se presenta el poder en referencia con su respectiva traducción al castellano.

2. Respecto al Título de la solicitud

En el numeral 2 del oficio No. **16050**, se presentan las siguientes observaciones sobre el título de la solicitud:

“El título de la solicitud se considera general, porque la expresión ‘nanocomplejo Micelar’ incluye muchas composiciones posibles que tienen esta característica, pero que no están comprendidos dentro de la

solicitud. En este caso, la solicitud divulga complejos micelares que comprenden un flavonoide epigalocatequina-3 galato (EGCG), un conector de PEG y un agente anticancerígeno (doxorubicina) como elemento encapsulado. Se sugiere modificar el título de la solicitud, de tal manera que ilustre específicamente el objeto de la misma”

Con el objetivo de superar esta objeción, es deseo del solicitante cambiar el título de la solicitud a:

“UN NANOCOMPLEJO MICELAR CON UN POLIMERO ENLAZADO A UN FLAVONOIDE”

3. Respecto a la patentabilidad de la solicitud (Art 14 y Art 20 D 486)

En los numerales 3 y 4 del oficio No. **16050**, se presentan las siguientes objeciones a la patentabilidad de las reivindicaciones:

- *El uso de las reivindicaciones 37, 38 y 43 a 45 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14.*
- *El objeto de las reivindicaciones 39 a 42 no es patentable de acuerdo con el art. 20 D 486, toda vez que se refiere a un método para tratar un tumor, que comprende la etapa de administrar el complejo micelar de las reivindicaciones anteriores.*

Sobre la objeción a las reivindicaciones 37, 39, 44 y 45, amablemente se indica que dichas reivindicaciones fueron eliminadas.

Con relación a las antiguas reivindicaciones 38, 40, 41, 42 y 43, nuevas reivindicaciones 32, 33, 34, 35 y 36, se indica que fueron modificadas con el objetivo de superar las objeciones a la patentabilidad.

Dichas reivindicaciones fueron modificadas de la siguiente forma:

- La antigua reivindicación 38, nueva reivindicación 32, fue modificada con el objetivo de cambiar el objeto reclamado de forma que ahora dicha reivindicación está dirigida a reclamar un método patentable de acuerdo a la

legislación colombiana y conforme a la práctica colombiana de patentamiento.

- Las antiguas reivindicaciones 40, 41 y 42, nuevas reivindicaciones 33, 33 y 35, ahora depende de la nueva reivindicación 32 la cual es patentable como se explicó anteriormente.
- La antigua reivindicación 43, nueva reivindicación 36, ahora depende de la reivindicación 32 la cual es patentable como se explicó anteriormente. Adicionalmente se eliminó la referencia al paciente con cáncer de dicha reivindicación para que sea aún más claro que dicha reivindicación es patentable.

4. Respecto a las Objeciones a la Claridad y Concisión de las reivindicaciones (Art. 30 D486 y Art 22 PCT).

En el numeral 5 del oficio No. **16050**, se presentan las siguientes objeciones a la claridad de las reivindicaciones:

- *Las reivindicaciones 1 a 3, 5 no son concisas, porque hacen mención de forma general a "polímero", "flavonoide" y "enlazador". Por lo tanto, se sugiere mencionar que tipo de flavonoides, polímeros y enlazadores son los que componen dichas micelas, de acuerdo a lo sustentado en la descripción.*
- *De igual manera, las reivindicaciones 8, 9, 11 y 13 no son concisas, porque hacen referencia a grupos estructurales generalizados como "polímero hidrofílico", "monómeros de acrilamidas, alquilos, oxazolinas, alquenilos, iminas, ácidos acrílicos...", "polisacárido", "flavones, isoflavonas, flavanos, proantocianidinas y antocianidinas", los cuales siguen contemplando elementos que no se encuentran comprendidos dentro de la solicitud. Se sugiere mencionar de manera específica cuales son los flavonoides, los polímeros y los enlazadores empleados en la solicitud.*
- *Las reivindicaciones 15 y 16 no son concisas, porque la mención general de "un agente terapéutico" o de compuestos en función de su actividad terapéutica como "agentes alquilantes, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos, entre otros" incluye agentes posibles que cumplen con esta*

característica, pero que no se encuentran comprendidos dentro del objeto de la solicitud. Se sugiere mencionar de manera específica los agentes anticancerígenos específicos.

Con el fin de superar las objeciones presentadas con respecto a la claridad y concisión de las reivindicaciones, **es deseo del solicitante presentar un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 36 reivindicaciones**, que encuentran su debido sustento en las reivindicaciones y la descripción originalmente presentadas, sin que ello conlleve ampliación de la invención.

A continuación se explicará cómo este nuevo capítulo reivindicatorio busca superar cada una de las objeciones de claridad expuestas previamente:

- Con respecto a las objeciones donde el examinador sugiere mencionar el tipo de flavonoides, polímeros y enlazadores que componen la micela de la invención, se indica que dichos tipos ahora son mencionados en las nuevas reivindicaciones 1 y 3, siguiendo la sugerencia del examinador.
- Sobre las objeciones a las antiguas reivindicaciones 8, 9, 11 y 13, que según el examinador no son concisas porque hacen referencia a grupos estructurales generalizados, amablemente se indica que:
 - o La antigua reivindicación 11 fue eliminada.
 - o Las antiguas reivindicaciones 8 y 13 fueron eliminadas y su materia fue incluida en la nueva reivindicación 1 donde adicionalmente se especificaron los flavonoides y flavanos con el objetivo de superar esta objeción.
 - o La antigua reivindicación 9, nueva reivindicación 7, es clara y concisa, donde dicha reivindicación limita aún más el polímero hidrofílico de la reivindicación 1. El carácter técnico de la invención de la solicitud es la unión del polímero con un flavonoide. De esta forma, el polímero que se puede unir a un flavonoide es una realización de esta invención. Todas las acrilamidas, alquilos, oxazolinas, alquenilos, iminas, ácidos acrílicos, metacrilatos, dioles, oxiranos, alcoholes, aminas, anhídridos, ésteres, lactonas, carbonatos, ácidos carboxílicos, acrilatos, hidroxilos, fosfatos, tereftalato, amidas y éteres

pueden ser parte de dicho polímero hidrofílico, y al ser parte de dicho polímero todos estos monómeros son una realización de la invención con el que se consigue el efecto técnico de la invención.

- Sobre las objeciones a las antiguas reivindicaciones 15 y 16, nuevas reivindicaciones 10 y 11, el solicitante indica amablemente que el nanocomplejo micelar es un portador para cualquier fármaco, por lo que cualquier agente o agente terapéutico puede ser portado por el nanocomplejo micelar.

5. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten superar completamente las objeciones realizadas a la claridad de las reivindicaciones, por lo cual, la presente solicitud cumple a cabalidad las exigencias establecidas por el artículo 30 de la Decisión 486 y el artículo 22 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT, según los requerimientos del Examinador.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho, proceder con la revisión de las modificaciones y de los argumentos aquí presentados, para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las 36 reivindicaciones ahora presentadas en el capítulo reivindicatorio modificado, y que de subsistir alguna duda o inquietud con respecto a la patentabilidad de la presente invención, a pesar de las modificaciones y argumentos técnicos ahora presentados, sin apartarse del espíritu inventivo originalmente revelado en la solicitud internacional, se le brinde la oportunidad al solicitante de aclararla o de limitar aún más la invención, mediante la emisión de un segundo examen de forma, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se somete a revisión, antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho, de conformidad con lo dispuesto en 1.2.2.5.1 del artículo primero de la Resolución 54093 de 2012.

6. Anexos

- Poder con su respectiva traducción.

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

Petición

Solicito al Despacho que proceda a emitir un segundo examen de forma sobre el nuevo capítulo reivindicatorio, en el evento en que el Examinador considere que pese a las modificaciones presentadas, aún persisten las objeciones planteadas.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

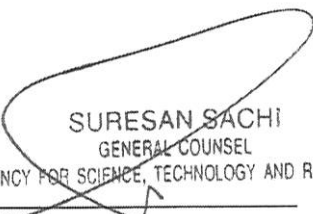
P-890

POWER OF ATTORNEY

That SURESAN SACHI he/she acts in his/ her capacity of GENERAL COUNSEL of **AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH** a company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Singapore, and domiciled at 1 Fusionopolis Way, #20-10 Connexis, 138632, Singapore, Singapore, as evidenced in the By-laws and Articles of Incorporation, documents which I have examined.

That in such capacity he/she grants hereby special, ample and sufficient Power of Attorney to **Dario Cárdenas Navas** and/or **Eduardo Cárdenas Caballero**, and/or **Bernardo P. Cárdenas Martínez** and/or **James Valdiri Reyes** and/or **Luz Helena Adarve Gómez**, and/or **Juanita Acosta Gómez** and/or **Ana María Ruiz Rueda**, registered lawyers of the firm **Dentons Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Lawyers**, domiciled at Carrera 7 No. 71-52, Torre B, Piso 9, Bogotá, D.C. Colombia, to carry before the corresponding Colombian national offices and authorities the proceedings to obtain patent, industrial models and designs and trademark registrations, and health registrations, as well as proceedings of renewals, assignments, change of name or domicile of the owner, waivers and licenses of the same for which purpose they are empowered to take before said authorities all necessary actions for the indicated purposes; to file applications, statements, claims, formulate descriptions, amendments, oppositions and appeals; pay all taxes and installments and make any other payments determined by law; to receive every document and values issuing the respective discharge; to fulfill any other requirements and take, in general, every measure that they shall deem appropriate for the defense and protection of the trademarks of the company in the event of infringements, oppositions, proceedings for cancellation or annulment, imposition of fines, including resort to litigation; they are empowered to appear as plaintiff or defendant before the competent judges, being entitled to transact, submit to arbitration, waive, receive, resign, withdraw, appeal and all other legal powers which may be necessary, and it is hereby ratified and confirmed, any such act said attorney lawfully do for its benefit, as my own act granting them also power to substitute this proxy and if necessary to revoke such substitutions.

That for purposes of articles 597 and 543 of the Colombian code of Commerce the attorneys are empowered to receive service of notice and designate judicial and extra judicial attorneys.


SURESAN SACHI
GENERAL COUNSEL
AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH

Capacity of
**AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY
AND RESEARCH**

PODER DE ABOGADO

Que él SURESAN SACHI actúa en su calidad de ASESOR GENERAL de **AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH** una compañía legalmente constituida y vigente de conformidad con las leyes de Singapur, y con domicilio en 1 Fusionopolis Way, #20-10 Connexis, 138632, Singapur, Singapur, como se evidencia en los Estatutos y Artículos de Constitución, documentos que he examinado.

Que en tal calidad él/ella otorga por el presente Poder especial, amplio y suficiente a **Dario Cárdenas-Navas y/o Eduardo Cárdenas Caballero y/o Bernardo P. Cárdenas Martínez y/o James Valdiri Reyes y/o Luz Helena Adarve Gómez y/o Juanita Acosta Gómez y/o Ana María Ruiz Rueda**, abogados registrados de la firma **Dentons Cárdenas & Cárdenas Propiedad Intelectual Abogados**, con domicilio en la carrera 7 No. 71-52, torre B, piso 9, Bogotá D.C., Colombia, para realizar ante las autoridades y las Oficinas nacionales Colombianas correspondientes los procesos para obtener patentes, modelos y diseños industriales y registros de marca, y registros sanitarios, así como también procesar renovaciones, cesiones, cambios de nombre o domicilio del propietario, renunciaciones y licencias de las mismas para cuyo propósito ellos están facultados para tomar ante dichas autoridades todas las acciones necesarias para los propósitos indicados; para presentar solicitudes, declaraciones, reclamaciones, formular descripciones,

correcciones, oposiciones y apelaciones; pagar todos los impuestos y cuotas y hacer cualquier otro pago determinado por ley; recibir todos los documentos y valores que emiten la respectiva cancelación; para cumplir cualesquier otros requerimientos y tomar, en general, todas las medidas que se consideren adecuadas para la defensa y protección de las marcas registradas de la Compañía en el evento de infracciones, oposiciones, procedimientos para cancelación o anulación, que incluye recurrir a litigio; ellos están facultados para aparecer como demandante o defensor ante los jueces competentes, tienen derecho a transar, presentar arbitraje, renuncia, recibir, renunciar, retirar, apelar y todas las otras facultades legales que puedan ser necesarias, y por la presente ratifico y confirmo, cualesquiera de dichos actos que dichos abogados hagan legalmente para su beneficio, todo lo que dichos abogados hagan para su beneficio, otorgándoles también facultad para sustituir este poder y si fuera necesario revocar dichas sustituciones.

Que para propósitos de los artículos 597 y 543 del Código de Comercio Colombiano los abogados tienen facultad para recibir servicios de notificación y designar abogados judiciales y extrajudiciales.

[Aparece firma]

SURESAN SACHI

ASESOR GENERAL

AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH

Calidad de

AGENCY FOR SCIENCE, TECHNOLOGY AND RESEARCH

REIVINDICACIONES (Con marcas de corrección)

1. Un nanocomplejo micelar que comprende una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, dicha micela que comprende un conjugado polímero-flavonoide, en donde el polímero está enlazado al anillo B de dicho flavonoide; donde dicho polímero es un polímero hidrofílico; donde dicho flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de flavones, isoflavonas, flavanos, proantocianidinas y antocianidinas; donde dichos flavanos son seleccionados a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos.

2. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero.

3. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el polímero está enlazado al flavonoide a través de un enlazador, donde dicho enlazador es seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol.

~~4. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque el enlazador es seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol.~~

54. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el flavonoide es un flavonoide monomérico o un flavonoide dimérico.

65. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 54, caracterizado porque cuando está presente más de un flavonoide en dicho conjugado, por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero a través del anillo B.

76. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque el otro de dicho por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero a través del anillo A.

~~8. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el polímero es un polímero hidrofílico.~~

97. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el polímero hidrofílico comprende monómeros seleccionados a partir del grupo que consta de acrilamidas, alquilos, oxazolinas, alquenilos, iminas, ácidos acrílicos, metacrilatos, dioles, oxiranos, alcoholes, aminas, anhídridos, ésteres, lactonas, carbonatos, ácidos carboxílicos, acrilatos, hidroxilos, fosfatos, tereftalato, amidas y éteres.

108. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el polímero hidrofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de poliacrilamida, poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolona), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxipropiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolona), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

~~11. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el polímero hidrofílico es un polisacárido.~~

129. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 81, caracterizado porque el polímero hidrofílico es un polisacárido seleccionado a partir del grupo que consta de ácido hialurónico, dextrano, pululano, quitosán, celulosa, amilosa, almidón, gelatina, carragenano, ciclodextrina, dextran sulfato, Ficoll, gelano, goma guar, pectina, polisacarosa, pululano, escleroglucano, xantano, xiloglucano y alginato.

~~13. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de flavones, isoflavonas, flavanos, proantocianidinas y antocianidinas.~~

~~14. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque dichos flavanos son seleccionados a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino,~~

~~teacitrina, teadibenzetropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos.~~

~~14510.~~ El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente es un agente terapéutico.

~~14611.~~ El complejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo que consta de agentes alquilantes, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos, epotilonas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de quinasa, anticuerpos monoclonales, conjugados de anticuerpo-fármaco, análogos de nucleótido, análogos de precursor, antibióticos de péptido, agentes en base a platino, retinoides, alcaloides de la vinca, citocinas, anti-metabolitos, y derivados de alcaloides de la vinca, y otros citotóxicos.

~~127.~~ El complejo micelar de conformidad con la reivindicación ~~14611~~, caracterizado porque el agente quimioterapéutico es seleccionado a partir del grupo que consta de Actinomicina, Afatinib, ácido transretinoico total, Axitinib, Azacitidina, Azatioprina, Bevacizumab, Bleomicina, Bosutinib, Bortezomib, Carboplatino, Capecitabina, Cetuximab, Cisplatino, Clorambucilo, Crizotinib, Ciclofosfamida, Citarabina, Dasatinib, Daunorubicina, Docetaxel, Doxifluridina, Doxorubicina, Epirubicina, Epotilona A ($C_{26}H_{39}NO_6S$), Epotilona B ($C_{27}H_{41}NO_6S$), Epotilona C ($C_{26}H_{39}NO_5S$), Epotilona D ($C_{27}H_{41}NO_5S$), Epotilona E ($C_{26}H_{39}NO_7S$), Epotilona F ($C_{27}H_{41}NO_7S$), Erlotinib, Etopósido, Fluorouracilo, Fostamatinib, Gefitinib, Gemcitabina, Hidroxiurea, Idarubicina, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Lenvatinib, Mecloretamina, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitoxantrona, Nilotinib, Oxaliplatin, Paclitaxel, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib, Pemetrexed, Ranibizumab, Regorafenib, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, Trastuzumab, Tenipósido, Tioguanina, Tofacitinib, Topotecan, Valrubicina, Vemurafenib, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina.

~~14813.~~ El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el nanocomplejo micelar tiene un tamaño en el rango de 30 hasta 300 nm, 50 hasta 300 nm, 100 hasta 300 nm, 30 hasta 50 nm, 30 hasta 100 nm, 30 hasta 150 nm, 150 hasta 300 nm, 200 hasta 300 nm, 250 hasta 300 nm, 100 hasta 150 nm, 100 hasta 200 nm, 100 hasta 250 nm, 130 hasta 180 nm, o 130 hasta 250 nm.

~~14914.~~ El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la eficiencia de carga del agente

presente dentro de la micela que es mayor a 30%, mayor a 35%, mayor a 40%, mayor a 45%, mayor a 50%, mayor a 55%, mayor a 60%, mayor a 65%, mayor a 70%, mayor a 75%, o 80%.

2015. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido de carga del agente presente dentro de la micela está en el rango de 1 hasta 10 % p/p, 5 hasta 25 % p/p, 20 hasta 45 % p/p, 30 hasta 50 % p/p, 35 hasta 50 % p/p, 40 hasta 50 % p/p, 45 hasta 50 % p/p, 30 hasta 35 % p/p, 30 hasta 40 % p/p o 30 hasta 45 % p/p.

2116. Un método para formar un nanocomplejo micelar puede comprender una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, el método que comprende las etapas de:

- a. agregar el agente en un solvente adecuado a un conjugado polímero-flavonoide, en donde el polímero está enlazado al anillo B del flavonoide; y
- b. permitir el automontaje de una micela que comprende el conjugado polímero-flavonoide y el encapsulado del agente dentro de la micela para formar de esta manera el nanocomplejo micelar.

2217. El método de conformidad con la reivindicación 2116, caracterizado porque la etapa (a) comprende además las etapas de:

- a. remover el solvente para formar una película seca del agente y el conjugado polímero-flavonoide; y
- b. hidratar la película seca con un solvente acuoso.

2318. El método de conformidad con la reivindicación 2116 o 2217, que comprende además la etapa de aislar el nanocomplejo micelar formado mediante filtración.

2419. El método de conformidad con la reivindicación 2116, en donde la etapa (a) comprende además la etapa de dializar el agente en un solvente adecuado.

2520. Un conjugado polímero-flavonoide que comprende un polímero enlazado al anillo B de un flavonoide.

2621. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 2520, caracterizado porque el polímero es seleccionado a partir del grupo que consta de a polisacárido, poliacrilamida, poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolona), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidina), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β-

amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxipropiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(*N*-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

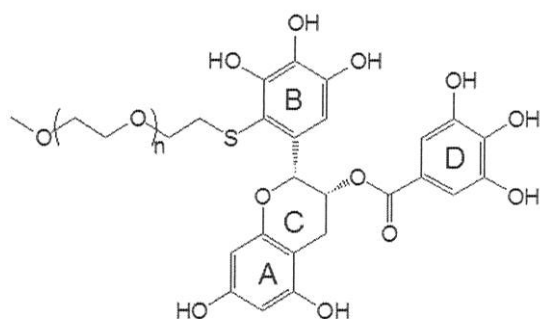
2722. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-20 a 216, caracterizado porque el flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos.

2823. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-20 a 2722, caracterizado porque el polímero es conjugado para un flavonoide a través de un enlazador seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol.

2924. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-20 a 2823, caracterizado porque el polímero es poli(etilen glicol), el flavonoide es epigalocatequin-3-galato y dicho enlazador es tioéter.

3025. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 2924, caracterizado porque el conjugado tiene la siguiente fórmula

[Chem. 2]



en donde n está en el rango de 20 a 910.

3126. Un método para formar el conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 25-20 a 30-25 que comprende la etapa de conjugar el flavonoide con dicho polímero a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde el polímero tiene un grupo nucleofílico libre.

3227. El método de conformidad con la reivindicación 3126, caracterizado porque la etapa de conjugación se llevó a cabo en un tiempo de reacción de entre 1 a 24 horas.

3328. El método de conformidad con la reivindicación 3126 o 3227, que comprende además la etapa de conducir la etapa de conjugación en un solvente que evita sustancialmente la agregación de dicho flavonoide.

3429. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3126 a 3328, que comprende además la etapa de agregar un agente depurador para evitar la oxidación H₂O₂-mediada del grupo nucleofílico para incrementar de este método la eficiencia de la etapa de conjugación.

3530. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3126 a 3429, caracterizado porque las condiciones básicas están en el rango de pH de más de 7 a 10.

3631. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3126 a 2829, caracterizado porque el grupo nucleofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de un tiol, una amina, un diazoalcano y una azida.

37. ~~Uso de un nanocomplejo micelar que comprende una micela y un agente encapsulado dentro de la micela como un vehículo de suministro de fármaco, en donde la micela comprende un conjugado polímero-flavonoide, y en donde el polímero está enlazado al anillo de B del flavonoide.~~

3832. Un método de un nanocomplejo micelar de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un tumor. ~~El uso de conformidad con la reivindicación 37, caracterizado porque el nanocomplejo micelar suministra el agente encapsulado a un sitio de tumor de objetivo in vivo.~~

39. ~~Un método para tratar un tumor que comprende la etapa de administrar el nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 a un paciente con cáncer.~~

4033. El método de conformidad con la reivindicación 329, caracterizado porque el dicho nanocomplejo micelar es adecuado para la administración ~~de~~ por vía parenteral, mediante inhalación por aspersión, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, a través de un depósito implantado, mediante inyección, por vía subdérmica, intraperitoneal, transmucosa, oral o en una preparación oftálmica.

3441. El método de conformidad con la reivindicación 4032 o 33, caracterizado donde dicho nanocomplejo micelar es adecuado para porque la administración parenteral comprende subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesión y mediante inyección intracraneal o técnicas de infusión.

4235. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-32 a 41-34, caracterizado porque el agente presente en dicho nanocomplejo micelar es administrado en una dosis de 1 a 80 mg/kg por día.

4336. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 39-32a 42, donde dicho medicamento es adecuado para ~~caracterizado porque el paciente con~~ ~~cáncer está padeciendo un~~ cáncer seleccionado a partir del grupo que consta de carcinoma adrenocortical, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma grado I (anaplásico), astrocitoma grado II, astrocitoma grado III, astrocitoma grado IV, tumor teratoideo/rabdoide del sistema nervioso central, carcinoma de célula basal, cáncer de vejiga, cáncer bronquial, carcinoma bronquioalveolar, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorectal, craneofaringioma, linfoma de célula T cutáneo, cáncer endometrial, cáncer uterino endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de célula germinal extracraneal, tumor de célula germinal extragonadal, cáncer de ducto biliar extrahepático, histiocitoma fibroso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma de Hilar, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de célula de Merkel, mesotelioma, neoplasia endócrina, mieloma múltiple, micosis fungoide, mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, trastornos mieloproliferativos, cáncer de cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no-Hodgkin, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, carcinoma de célula clara ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de célula germinal de ovario, papilomatosis, cáncer de seno paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumor parenquimal pineal, pineoblastoma, tumor de pituitaria, neoplasma de célula plasmática, blastoma pleuropulmonar, linfoma de sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de célula renal, cáncer del tracto respiratorio con cambios en cromosoma 15, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma de tejido blando, carcinoma

de células escamosas, cáncer escamoso de cuello, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer de pelvis renal, cáncer uretral, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, y tumor de Wilms.

44. ~~El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para tratar un tumor.~~

45. ~~Uso del nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un tumor.~~

REIVINDICACIONES

1. Un nanocomplejo micelar que comprende una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, dicha micela que comprende un conjugado polímero-flavonoide, en donde el polímero está enlazado al anillo B de dicho flavonoide; donde dicho polímero es un polímero hidrofílico; donde dicho flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de flavones, isoflavonas, flavanos, proantocianidinas y antocianidinas; donde dichos flavanos son seleccionados a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigallocatequina, galato de epigallocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos .

2. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero.

3. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque el polímero está enlazado al flavonoide a través de un enlazador, donde dicho enlazador es seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol..

4. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el flavonoide es un flavonoide monomérico o un flavonoide dimérico.

5. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque cuando está presente más de un flavonoide en dicho conjugado, por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero a través del anillo B.

6. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque el otro de dicho por lo menos un flavonoide está enlazado al polímero a través del anillo A.

7. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico comprende monómeros seleccionados a partir del grupo que consta de acrilamidas, alquilos, oxazolinas, alquenilos, iminas, ácidos acrílicos, metacrilatos, dioles, oxiranos, alcoholes, aminas, anhídridos, ésteres,

lactonas, carbonatos, ácidos carboxílicos, acrilatos, hidroxilos, fosfatos, tereftalato, amidas y éteres.

8. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de poliacrilamida, poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolina), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxi propiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxi propil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

9. El nanocomplejo micelar de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el polímero hidrofílico es un polisacárido seleccionado a partir del grupo que consta de ácido hialurónico, dextrano, pululano, quitosán, celulosa, amilosa, almidón, gelatina, carragenano, ciclodextrina, dextran sulfato, Ficoll, gelano, goma guar, pectina, polisacarosa, pululano, escleroglucano, xantano, xiloglucano y alginato.

10. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente es un agente terapéutico.

11. El complejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente terapéutico es un agente quimioterapéutico seleccionado a partir del grupo que consta de agentes alquilantes, antraciclinas, disruptores citoesqueléticos, epotilonas, inhibidores de histona deacetilasa, inhibidores de topoisomerasa I, inhibidores de topoisomerasa II, inhibidores de quinasa, anticuerpos monoclonales, conjugados de anticuerpo-fármaco, análogos de nucleótido, análogos de precursor, antibióticos de péptido, agentes en base a platino, retinoides, alcaloides de la vinca, citocinas, anti-metabolitos, y derivados de alcaloides de la vinca, y otros citotóxicos.

12. El complejo micelar de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque el agente quimioterapéutico es seleccionado a partir del grupo que consta de Actinomicina, Afatinib, ácido transretinoico total, Axitinib, Azacitidina, Azatioprina, Bevacizumab, Bleomicina, Bosutinib, Bortezomib, Carboplatino, Capecitabina, Cetuximab, Cisplatino, Clorambucilo, Crizotinib, Ciclofosfamida, Citarabina, Dasatinib, Daunorubicina, Docetaxel, Doxifluridina, Doxorubicina, Epirubicina, Epotilona A ($C_{26}H_{39}NO_6S$), Epotilona B ($C_{27}H_{41}NO_6S$), Epotilona C ($C_{26}H_{39}NO_5S$), Epotilona D

(C₂₇H₄₁NO₅S), Epotilona E (C₂₆H₃₉NO₇S), Epotilona F (C₂₇H₄₁NO₇S), Erlotinib, Etopósido, Fluorouracilo, Fostamatinib, Gefitinib, Gemcitabina, Hidroxiurea, Idarubicina, Imatinib, Irinotecan, Lapatinib, Lenvatinib, Mecloretamina, Mercaptopurina, Metotrexato, Mitoxantrona, Nilotinib, Oxaliplatin, Paclitaxel, Panitumumab, Pazopanib, Pegaptanib, Pemetrexed, Ranibizumab, Regorafenib, Ruxolitinib, Sorafenib, Sunitinib, Trastuzumab, Tenipósido, Tioguanina, Tofacitinib, Topotecan, Valrubicina, Vemurafenib, Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina.

13. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el nanocomplejo micelar tiene un tamaño en el rango de 30 hasta 300 nm, 50 hasta 300 nm, 100 hasta 300 nm, 30 hasta 50 nm, 30 hasta 100 nm, 30 hasta 150 nm, 150 hasta 300 nm, 200 hasta 300 nm, 250 hasta 300 nm, 100 hasta 150 nm, 100 hasta 200 nm, 100 hasta 250 nm, 130 hasta 180 nm, o 130 hasta 250 nm.

14. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la eficiencia de carga del agente presente dentro de la micela que es mayor a 30%, mayor a 35%, mayor a 40%, mayor a 45%, mayor a 50%, mayor a 55%, mayor a 60%, mayor a 65%, mayor a 70%, mayor a 75%, o 80%.

15. El nanocomplejo micelar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el contenido de carga del agente presente dentro de la micela está en el rango de 1 hasta 10 % p/p, 5 hasta 25 % p/p, 20 hasta 45 % p/p, 30 hasta 50 % p/p, 35 hasta 50 % p/p, 40 hasta 50 % p/p, 45 hasta 50 % p/p, 30 hasta 35 % p/p, 30 hasta 40 % p/p o 30 hasta 45 % p/p.

16. Un método para formar un nanocomplejo micelar puede comprender una micela y un agente encapsulado dentro de la micela, el método que comprende las etapas de:

- a. agregar el agente en un solvente adecuado a un conjugado polímero-flavonoide, en donde el polímero está enlazado al anillo B del flavonoide; y
- b. permitir el automontaje de una micela que comprende el conjugado polímero-flavonoide y el encapsulado del agente dentro de la micela para formar de esta manera el nanocomplejo micelar.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque la etapa (a) comprende además las etapas de:

- a. remover el solvente para formar una película seca del agente y el conjugado polímero-flavonoide; y

b. hidratar la película seca con un solvente acuoso.

18. El método de conformidad con la reivindicación 16 o 17, que comprende además la etapa de aislar el nanocomplejo micelar formado mediante filtración.

19. El método de conformidad con la reivindicación 16, en donde la etapa (a) comprende además la etapa de dializar el agente en un solvente adecuado.

20. Un conjugado polímero-flavonoide que comprende un polímero enlazado al anillo B de un flavonoide.

21. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado porque el polímero es seleccionado a partir del grupo que consta de a polisacárido, poliacrilamida, poli(N-isopropilacrilamida), poli(oxazolina), polietilenimina, ácido poli(acrílico), polimetacrilato, poli(etilen glicol), óxido de poli(etileno), alcohol poli(vinílico), poli(vinilpirrolidinona), poliéteres, poli(alilamina), polianhídridos, poli(β -amino éster), poli(butilen succinato), policaprolactona, policarbonato, polidioxanona, poli(glicerol), ácido poliglicólico, ácido poli(3-hidroxipropiónico), poli(2-hidroxietil metacrilato), poli(N-(2-hidroxipropil)metacrilamida), ácido poliláctico, ácido poli(lactic-co-glicólico), poli(orto ésteres), poli(2-oxazolina), ácido poli(sebácico), poli(tereftalato-co-fosfato) y copolímeros de los mismos.

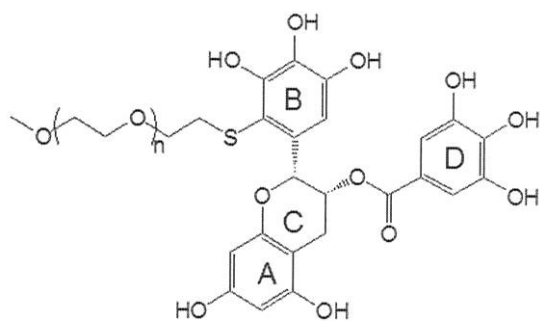
22. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 21, caracterizado porque el flavonoide es seleccionado a partir del grupo que consta de (-)-epicatequina, (+)-epicatequina, (-)-catequina, (+)-catequina, galato de epicatequina, epigalocatequina, galato de epigalocatequina, Fisetinidol, Galocatequina, galato de Galocatequina, Mesquitol y Robinetinidol, elagitanino, galotanino, oolongteanino, florotanino, tanino, teacitrina, teadibenzotropolona, teaflavina, teanaftoquinona, tearubiginas, teasinensina y mezclas de los mismos.

23. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, caracterizado porque el polímero es conjugado para un flavonoide a través de un enlazador seleccionado a partir del grupo que consta de un grupo tioéter, imina, amina, azo y 1,2,3-triazol.

24. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, caracterizado porque el polímero es poli(etilen glicol); el flavonoide es epigalocatequin-3-galato y dicho enlazador es tioéter.

25. El conjugado polímero-flavonoide de conformidad con la reivindicación 24, caracterizado porque el conjugado tiene la siguiente fórmula

[Chem. 2]



en donde n está en el rango de 20 a 910.

26. Un método para formar el conjugado polímero-flavonoide de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 25 que comprende la etapa de conjugar el flavonoide con dicho polímero a través de adición nucleofílica bajo condiciones básicas, en donde el polímero tiene un grupo nucleofílico libre.

27. El método de conformidad con la reivindicación 26, caracterizado porque la etapa de conjugación se llevó a cabo en un tiempo de reacción de entre 1 a 24 horas.

28. El método de conformidad con la reivindicación 26 o 27, que comprende además la etapa de conducir la etapa de conjugación en un solvente que evita sustancialmente la agregación de dicho flavonoide.

29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, que comprende además la etapa de agregar un agente depurador para evitar la oxidación H_2O_2 -mediada del grupo nucleofílico para incrementar de este método la eficiencia de la etapa de conjugación.

30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, caracterizado porque las condiciones básicas están en el rango de pH de más de 7 a 10.

31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 26 a 29, caracterizado porque el grupo nucleofílico es seleccionado a partir del grupo que consta de un tiol, una amina, un diazoalcano y una azida.

32. Un método de un nanocomplejo micelar de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un tumor.

33. El método de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque dicho nanocomplejo micelar es adecuado para la administración por vía parenteral, mediante inhalación por aspersión, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal, a través de un depósito implantado, mediante inyección, por vía subdérmica, intraperitoneal, transmucosa, oral o en una preparación oftálmica.

34. El método de conformidad con la reivindicación 32 o 33, donde dicho nanocomplejo micelar es adecuado para la administración parenteral comprende subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesión y mediante inyección intracraneal o técnicas de infusión.

35. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, caracterizado porque el agente presente en dicho nanocomplejo micelar es administrado en una dosis de 1 a 80 mg/kg por día.

36. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 32, donde dicho medicamento es adecuado para un cáncer seleccionado a partir del grupo que consta de carcinoma adrenocortical, linfoma relacionado con SIDA, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma grado I (anaplásico), astrocitoma grado II, astrocitoma grado III, astrocitoma grado IV, tumor teratoideo/rabdoide del sistema nervioso central, carcinoma de célula basal, cáncer de vejiga, cáncer bronquial, carcinoma bronquioalveolar, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer colorectal, craneofaringioma, linfoma de célula T cutáneo, cáncer endometrial, cáncer uterino endometrial, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer esofágico, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de célula germinal extracraneal, tumor de célula germinal extragonadal, cáncer de ducto biliar extrahepático, histiocitoma fibroso, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal, tumor trofoblástico gestacional, glioma, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de corazón, cáncer hepatocelular, colangiocarcinoma de Hilar, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, cáncer de labio, linfoma, macroglobulinemia, histiocitoma fibroso maligno, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, carcinoma de célula de Merkel, mesotelioma, neoplasia endócrina, mieloma múltiple, micosis fungoide, mielodisplasia, neoplasias mielodisplásicas/mieloproliferativas, trastornos mieloproliferativos, cáncer de cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no-Hodgkin, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, carcinoma de célula clara ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de célula germinal de ovario, papilomatosis, cáncer de seno paranasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumor parenquimal pineal, pineoblastoma,

tumor de pituitaria, neoplasma de célula plasmática, blastoma pleuropulmonar, linfoma de sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de célula renal, cáncer del tracto respiratorio con cambios en cromosoma 15, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándula salival, síndrome de Sezary, cáncer de intestino delgado, carcinoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer escamoso de cuello, tumor neuroectodérmico primitivo supratentorial, cáncer testicular, cáncer de garganta, carcinoma tímico, timoma, cáncer de tiroides, cáncer de pelvis renal, cáncer uretral, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenstrom, y tumor de Wilms.