

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2014/077668 A1

(43) Fecha de publicación internacional
22 de mayo de 2014 (22.05.2014) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

A61K 33/18 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX2013/000139

(22) Fecha de presentación internacional:

14 de noviembre de 2013 (14.11.2013)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2012/013225

14 de noviembre de 2012 (14.11.2012)

MX

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO** [MX/MX]; 9° Piso de la Torre de Rectoría, Ciudad Universitaria S/N, C.P. 04510, Distrito Federal (MX).

(72) Inventores: **ACEVES VELASCO, Carmen Yolanda**;

Encino No. 13, Alamos 2da. Sección, Querétaro, Qro (MX). **ANGUIANO SERRANO, Rocío Brenda**; Blvd.

Privada Juriquilla No. 200, Int. 29, C.P. 76230, Juriquilla,

Qro (MX). **DELGADO, María Guadalupe**; Atmósfera

No. 227, Colonia Universo 2000, Querétaro, Qro (MX).

ALFARO HERNANDEZ, Yunuén; Calle Maguay No.

5005, Fraccionamiento Montenegro, Monte Horeb, Int. 21,

C.P. 76220, Santa Rosa Jaurequi, Qro (MX). **TORRES**

MARTEL, José Miguel; Pathé No. 60, Colonia Pathé,

C.P. 76020, Querétaro, Qro (MX). **PERALTA**

CASTILLO, Guillermo Gerardo; Plaza San Marcos No.

51, Colonia Las Plazas, C.P. 76180, Querétaro, Qro (MX).

DOMINGUEZ ANDRADE, Adriana; Heraclio Cabrea

No. 62, Colonia Ensueño, Santiago de Querétaro, Qro

(MX). **NAVA VILLALBA, Mario**; Plaza Amealco No.

115, Int. 15, Fracc. GeoPlazas, Querétaro, Qro (MX).

SOSA GALLEGOS, Susana Lucía; Cerro de

Chapultepec No. 269, Colinas de Cimatario, C.P. 76090 (MX). **BONTEMPO, Alexander**; José María Pino Suárez No. 40, Colonia Centro, C.P. 76000 (MX). **GODOY GARCÍA, Bertha Lizzeth**; Hacienda Amazcala No. 213, Colonia Jardines de la Hacienda (MX).

(74) Mandatario: **FIGUEROA PÉREZ, Martha**; Edificio B, 3er Piso, Zona Cultural, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Distrito Federal (MX).

(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

— antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: COMBINATION OF MOLECULAR IODINE AND ANTHRACYCLINES FOR HUMAN USE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF IODINE-CAPTURING CHEMICALLY-RESISTANT CANCERS

(54) Título : COMBINACION DE YODO MOLECULAR Y ANTRACICLINAS DE USO HUMANO PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE CÁNCERES QUIMIORRESISTENTES CAPTADORES DE YODO

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical combination that can be used in the prevention and treatment of iodine-capturing chemically-resistant cancers, said combination comprising a composition of molecular iodine and anthracyclines for human use. The molecular iodine composition can be administered orally or topically and is administered in conjunction with chemotherapy using anthracyclines, thereby preventing the cancerous cell from developing resistance to the anthracyclines by inhibiting the expression of the anti-apoptotic proteins. The molecular iodine composition is administered continuously before, sequentially, conjointly or simultaneously with the chemotherapy using anthracyclines.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una combinación farmacéutica útil en la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo que comprende una composición de yodo molecular y antraciclina de uso humano. La composición de yodo molecular es de administración oral o tópica y se administra en coadyuvancia con un tratamiento quimioterapéutico con antraciclina, evitando que la célula cancerosa se vuelva resistente a las antraciclina mediante la inhibición de la expresión de proteínas antiapoptóticas. La composición de yodo molecular se administra de forma continua previamente, secuencialmente, conjuntamente o simultáneamente al tratamiento quimioterapéutico con antraciclina.



WO 2014/077668 A1

**COMBINACION DE YODO MOLECULAR Y ANTRACICLINAS DE USO
HUMANO PARA LA PREVENCION Y TRATAMIENTO DE CÁNCERES
QUIMIORRESISTENTES CAPTADORES DE YODO**

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención pertenece al campo de la medicina humana y al desarrollo de fármacos útiles en el tratamiento del cáncer, y más particularmente, está relacionada con una combinación de yodo molecular y antraciclinas de uso humano para prevenir y/o tratar cánceres quimiorresistentes que tengan la capacidad de captar yodo.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial y las estrategias recientes se han enfocado a su detección temprana y tratamiento eficaz. En la mayoría de tratamientos se utiliza el abordaje multifocal donde se combinan procedimientos quirúrgicos, radiación y/o quimioterapia. La resección quirúrgica es la modalidad terapéutica inicial en los primeros estadios del cáncer. La radiación y/o la quimioterapia representan opciones para el cáncer avanzado y metastásico, ya que permite la eliminación de células cancerosas tanto del tumor primario como de las metástasis. El término quimioterapia se refiere al tratamiento de las enfermedades neoplásicas con sustancias químicas o medicamentos, que tienen como función el impedir la reproducción de las células cancerosas. Existen varias modalidades terapéuticas de quimioterapia (Chabner et al, 2009), su elección depende del grado de avance del cáncer y se agrupan en la siguiente clasificación:

25

Quimioterapia Adyuvante. Administrada luego de que el tumor ha recibido tratamiento local y regional con cirugía o radioterapia, cuando no hay evidencias de enfermedad neoplásica residual en el paciente. La quimioterapia adyuvante busca erradicar cualquier célula neoplásica residual maligna que haya quedado viable en el

5 paciente luego de la terapia local y regional.

Quimioterapia Neoadyuvante. Administración de modalidad inicial en el tratamiento, es decir, antes de la terapia local y regional. Facilita el tratamiento local haciendo que se requiera una cirugía menos extensa.

10

Quimioterapia en enfermedad metastásica. Cuando existe la intención curativa, se utilizan dosis e intensidad crecientes para obtener la curación. Cuando el objetivo es paliativo, se busca el control de síntomas, utilizando dosis menores que permitan una mejor calidad de vida.

15

Poliquimioterapia: Es la asociación de varios citotóxicos que actúan con diferentes mecanismos de acción, sinérgicamente, con el fin de disminuir la dosis de cada fármaco individual y aumentar la potencia terapéutica de todas las sustancias juntas. Esta asociación de quimioterapéuticos suele estar definida según el tipo de

20 fármaco, la dosis y el tiempo en el que se administra.

De los esquemas utilizados en el mundo, las antraciclinas (Doxorubicina, Epirubicina, Idarrubicina, Pirarrubicina y Zorrubicina) son sin duda la primera opción en modalidad de monoterapia, y se consideran como estándar de oro para la terapia

25 neoadyuvante en combinación con otros antineoplásicos (Spallarossa et al, 2010). Las antraciclinas son una familia de antibióticos con actividad citotóxica y su efectividad

farmacológica depende de su capacidad para unirse a la doble hélice y formar complejos ternarios con la topoisomerasa II con la subsiguiente inhibición de la replicación y transcripción del DNA (Gewirtz, 1999). La más conocida es la doxorubicina (Dox) aunque también se usan varios derivados (epirubicina, idarrubicina, pirarrubicina y zorrubicina). La gran limitación de este excelente antineoplásico es el rápido desarrollo de quimiorresistencia por parte de las células cancerosas (Wang et al, 2011) y su efecto cardiotóxico por la generación de radicales libres (Takemura and Fujiwara, 2007). Por el lado de la quimiorresistencia, se conoce que las células resistentes a Dox exhiben disminución en la expresión de topoisomerasa II e incrementos en los transportadores membranales tipo ABC (ATP binding cassette), así como en proteínas antiapoptóticas como Bcl₂, Bcl-X_L y Survivina (SUR) que les permiten desechar rápidamente los fármacos o bien instalar mecanismos de sobrevivencia impidiendo la señalización hacia la apoptosis (Eskiocak et al, 2008; Iseri et al, 2011). Los mecanismos mediante los cuales la Dox induce cardiotoxicidad, se enfocan primordialmente a la generación de radicales libres, dónde el metabolismo de la Dox es catalizado por las flavoproteínas, generando intermediarios como la quinona, la cual entra a un ciclo de óxido-reducción, reduciendo el O₂ y produciendo el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno. Doxorubicina puede también generar especies reactivas de oxígeno de manera no enzimática, a través de complejos antraciclina-fierro. El corazón es el órgano más sensible a la toxicidad causada por la Dox, debido al gran número de mitocondrias que contiene, aunado a algunos otros factores como las altas concentraciones de enzimas como la NADH deshidrogenas, la afinidad de la Dox hacia la membrana interna de la mitocondria (Cardiolipina) y la baja capacidad para la eliminación de peróxidos en comparación con el hígado (Davies and Doroshov, 1986).

Por otro lado, diversos investigadores han mostrado que el yodo molecular (I_2) participa en la fisiología y/o patología de varios órganos captadores de yodo como tiroides, glándula mamaria, próstata, ovario, estomago y páncreas (Anguiano and Aceves, 2011; Torremante and Rosner, 2011), y como un agente antioxidante en el organismo en general (Alfaro-Hernández and Aceves, 2009). El suplemento de concentraciones milimolares de I_2 disminuye la inflamación y síntomas de la enfermedad fibroquística mamaria en humanos y ejerce un potente efecto antineoplásico y apoptótico en modelos *in vitro* e *in vivo* de diversos tipos de cáncer (Ghent et al, 1993; Kessler 1994; Anguiano and Aceves 2011; Torremante and Rosner, 2011). Los mecanismos involucrados en dicho efecto involucran la acción directa sobre la membrana mitocondrial y/o la formación de un lípido yodado conocido como 6-yodolactona (6-IL) el cual ejerce efectos diferenciadores y/o apoptóticos mediante su unión a los receptores activados por proliferadores de peroxisomas de tipo gama (PPAR γ) (Núñez-Anita et al, 2010). En estudios previos nuestro grupo ha descrito acciones duales del I_2 junto con Dox ejerciendo efectos adyuvantes antineoplásicos disminuyendo significativamente el tamaño tumoral y un significativo efecto protector cardíaco (Alfaro-Hernández and Aceves, 2009; Mx/a/2010/004437).

En la presente consiste de un efecto novedoso no reportado anteriormente del yodo molecular que se manifiesta en las células cancerosas cuando son expuestas a quimioterapéuticos del tipo antraciclinas y que consiste en evitar que la célula cancerosa se vuelva resistente a dichos fármacos mediante la inhibición de la expresión de proteínas antiapoptóticas. Este efecto de sensibilización o anti-quimiorresistencia se puede presentar como preventivo al dar el yodo en co-tratamiento con antraciclinas o como tratamiento en células que ya son quimiorresistentes.

Por consecuencia de lo anterior, se ha buscado suprimir los inconvenientes que presenta la administración de los quimioterapéuticos del tipo antraciclinas del arte previo, administrando en combinación con antraciclinas una composición farmacéutica de yodo molecular para prevenir y/o tratar cánceres quimiorresistentes que tengan la capacidad de captar yodo.

OBJETOS DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la técnica anterior, es un objeto de la presente invención proveer una combinación de una composición farmacéutica de yodo molecular y antraciclinas de uso humano para la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo durante el tratamiento con antraciclinas o como tratamiento en células que ya son quimiorresistentes.

Un objeto adicional de la presente invención es proveer una combinación de una composición farmacéutica de yodo molecular y antraciclinas de uso humano para la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo que evita que la célula cancerosa se vuelva resistente cuando es expuesta a quimioterapéuticos del tipo antraciclinas.

20

Es un objeto más de la presente invención, el proveer combinación de una composición farmacéutica de yodo y antraciclinas de uso humano para la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo que otorga sensibilización o anti-quimiorresistencia.

25

Es un objeto más de la presente invención, el proveer una combinación de una composición farmacéutica de yodo y antraciclinas de uso humano para la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo que se administra como preventivo o como tratamiento en células que ya son quimiorresistentes.

5

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención, se establecerán con particularidad en las reivindicaciones anexas. Sin embargo, la invención misma, tanto por su organización estructural, conjuntamente con
10 otros objetos y ventajas de la misma, se comprenderán mejor en la siguiente descripción detallada de ciertas modalidades preferidas cuando se lea en relación con los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La Figura 1 muestra un gráfico que representa el efecto de Doxorubicina (Dox) y/o yodo molecular 0.05% (I_2) en el peso corporal y tamaño tumoral mamario de ratas
15 con tumores mamarios inducidos con el cancerígeno metilnitrosourea (MNU).

La Figura 2 muestra un gráfico que representa el efecto de Dox4 y I_2 en la adquisición de quimiorresistencia en tumores mamarios inducidos con MNU.

20

La Figura 3 muestra un gráfico que representa el efecto de Dox4 y/o I_2 en la expresión génica de tumores mamarios inducidos por MNU.

La Figura 4 muestra un gráfico que representa el efecto del suplemento continuo de yodo en formulación de Mix (0.05% I_2 / 0.05% KI) en la sensibilidad a Dox4 en
25 tumores mamarios inducidos con MNU.

La Figura 5 muestra un gráfico que representa el efecto del suplemento de yodo en formulación de Lugol (0.05% I_2 / 0.1% KI; L) en la terapia neoadyuvante FEC en mujeres con cáncer mamario avanzado.

5 La Figura 6 muestra un gráfico que representa el efecto de tratamiento quimioterapéutico FEC+P o FEC+L en la expresión génica de tumores mamarios humanos.

La Figura 7 muestra un gráfico que representa el monitoreo de ingesta de yodo,
10 estatus tiroideo y cardiotoxicidad en el tratamiento quimioterapéutico FEC+P y FEC+L.

La Figura 8 muestra un gráfico que representa el efecto sensibilizador del yodo en formulación Lugol (0.05% I_2 / 0.1% KI; L) en el efecto antiproliferativo de Dox en la línea de neuroblastoma SK-N-SH humana.

15

La Figura 9 muestra un gráfico que representa el efecto del pre-tratamiento con yodo en formulación Lugol (0.05% I_2 / 0.1% KI; L) en la sensibilidad a Dox en la línea de cáncer prostático LNCaP.

20

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención describe una combinación de una composición farmacéutica de yodo molecular y antraciclinas para la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo. La combinación, objeto de la presente invención, previene la instalación y cancela la quimiorresistencia a las antraciclinas en
25 cánceres captadores de yodo.

Durante los estudios desarrollados en la presente invención, se ha encontrado que tanto en los modelos preclínicos como clínicos, el suplemento de I_2 impide la instalación y/o cancela la quimiorresistencia a antraciclinas, medido a través de la sobrevivencia celular, tamaño tumoral y expresión de genes antiapoptóticos.

5

En el caso de los humanos, se encontró que el suplemento de I_2 en los esquemas de quimioterapia con FEC (5-Fluouracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida) presenta efectos benéficos como adyuvancia antineoplásica, cardioprotección y cancelación de quimiorresistencia presentando involución completa del tumor en el 40%
10 de las pacientes. Además no se observaron efectos adversos en la fisiología tiroidea, ya que la forma química del yodo y la dosis utilizada se encuentran por debajo de la dosis de yodo inductoras de hipotiroidismo. Este efecto se corroboró en líneas celulares humanas sugiriendo su efectividad en varios cánceres captadores de yodo.

15 La composición farmacéutica del yodo molecular puede ser administrada por la vía oral o tópica, donde el principio activo se encuentra en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como vehículos, polímeros, agentes gelificantes, diluyentes, solubilizantes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, estabilizantes, amortiguadores de pH, conservadores, colorantes y
20 saborizantes.

La composición farmacéutica del yodo molecular de la presente invención debe administrarse como parte de un tratamiento quimioterapéutico en la medicina clínica para la prevención o tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo, cuando
25 el tratamiento terapéutico se lleva a cabo con antraciclinas de uso humano tales como Doxorrubicina y Epirubicina.

El esquema propuesto consiste en lo siguiente: Aplicación intravenosa de antraciclinas solas o en combinación con otros fármacos (por ejemplo FEC) de 4 a 6 ciclos cada 21 días, y la composición farmacéutica del yodo molecular de la presente invención en dosis orales (gotas, pastillas) o tópicas (gel dérmico) diarias o en cápsulas (semanalmente), comenzando unos días (3 a 7) antes de la primera quimioterapia, y
5 continua por un período que puede variar de los 6 a los 24 meses, e incluso mayor, dependiendo de la severidad del caso.

De conformidad con lo anterior, la presente invención consiste del uso de una
10 composición de yodo molecular y antraciclinas de uso humano para preparar una combinación terapéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo. Dicha composición de yodo molecular se administra en coadyuvancia con un tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas.

15 La administración de la composición de yodo molecular se lleva cabo previamente, secuencialmente, conjuntamente o simultáneamente al tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas y también dicha administración de la composición de yodo molecular se lleva acabo de forma continua previo, durante y posterior al tratamiento de quimioterapia con antraciclinas.

20

La invención representa una opción terapéutica efectiva que impide la instalación y cancela la quimiorresistencia a las antraciclinas. Adicionalmente, ejerce efectos antioxidantes cardioprotectores y potencialmente permitirá la reducción de las dosis terapéuticas de antraciclinas disminuyendo costos a los pacientes y a las instituciones
25 de salud.

La presente invención es una composición estable de yodo molecular (I_2) para uso farmacéutico humano, para prevenir y anular la quimiorresistencia generada por las antraciclinas en cánceres mamario, prostático y neuroblastoma, y potencialmente en otros igualmente captadores de yodo como son los del tracto gastro-intestinal, de glándulas salivales, de ovario, de páncreas, del sistema nervioso y linfocitario. La
5 composición objeto de la presente invención, comprende I_2 , como principio activo en combinación con excipientes tales como vehículos, polímeros, agentes gelificantes, diluyentes, solubilizantes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, estabilizantes, amortiguadores de pH, conservadores, colorantes y saborizantes.

10 La forma farmacéutica puede ser oral (tabletas, solución gotas, capsulas) o tópica (gel dérmico). La dosis propuesta debe administrarse desde el inicio del tratamiento con antraciclinas, en forma continua (dosis diarias o semanales) y hasta por períodos de 6 a 24 meses o más dependiendo de la severidad del caso, ya sea para la prevención y/o tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo.

15

Preparaciones comerciales de yodo molecular se usan en la clínica para el tratamiento de infecciones dérmicas, ya que el yodo molecular es un excelente bactericida, o bien como tratamiento de patologías mamarias benignas pero no están formulados para ser utilizados para administración en las dosis como aquí se
20 especifican para las vías oral ó tópica, de manera que contengan la biodisponibilidad adecuada para dar los efectos terapéuticos como aquí se describen. La presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas preferidas para que el paciente se vea beneficiado por los efectos a los que se refiere la invención; las presentaciones orales (tabletas, solución gotas o capsulas) son la primera elección ya
25 que han resultado más estables y la absorción del I_2 por esta vía es del 90%. Las preparaciones sugeridas son las siguientes: 1) tabletas de I_2/KI que libera

concentraciones de I_2 de 10-15 mg; 2) solución oral de I_2 sublimado disuelto en agua desionizada de 10-15mg/50ml, el uso de agua desionizada asegura la estabilidad del yodo como yodo molecular, 3) solución oral de I_2 acoplado a polivinilpovidona (PVP) disuelto en agua desionizada de 15 mg/15ul o solución oral de I_2/KI 1:2 (Mix) o 1:3 (Lugol) en solución de agua desionizada de 10-15 mg/15ul. 5). Las capsulas se componen de aceite yodado que se ingiere una vez por semana y permite una liberación lenta alcanzando concentraciones promedio de 10 a 15 mg/día. La forma farmacéutica de gel puede prepararse a partir de I_2 -PVP, o Lugol con soluciones emolientes y humectantes como glicerina, propilenglicol o lanolina, en concentraciones de 30 a 50 mg ya que se absorbe un 30% por vía cutánea siendo la dosis final absorbida de 10 a 15 mg/día.

La presente invención será mejor entendida a partir de los siguientes ejemplos, los cuales se presentan únicamente con fines ilustrativos para permitir la comprensión cabal de las modalidades preferidas de la presente invención, sin que por ello se implique que no existen otras modalidades no ilustradas que puedan llevarse a la práctica con base en la descripción detallada arriba realizada.

Los ejemplos que a continuación se describen son de carácter ilustrativo y no limitativo del alcance de la invención.

20 EJEMPLOS

Ejemplo 1.

En este estudio se analizó el efecto de diferentes dosis de Doxorrubicina (Dox) y/o yodo molecular 0.05% (I_2) en el peso corporal, el crecimiento tumoral y la expresión génica en ratas con tumores mamarios. Se utilizaron ratas Sprague Dawley hembras a las que se les indujo cáncer mamario por medio del cancerígeno metilnitrosourea (50

mg/Kg de peso; una sola dosis intraperitoneal; ip). Cuando los tumores alcanzaron un tamaño promedio de 2 cm³ se dividieron en los siguientes grupos:

- Control (solución salina ip);
- 5 Dox 16 mg/kg de peso (Dox16);
- Dox 8mg/kg de peso (Dox8);
- Dox 4mg/kg de peso (Dox4),
- Yodo molecular 0.05% (I₂);
- Dox16+I₂
- 10 Dox8+I₂
- Dox4+I₂

La Dox se administró en solución salina una sola dosis intraperitoneal en el día cero del experimento. El yodo molecular (0.05%) se disolvió en agua desionizada y
15 administró como agua de beber diariamente iniciando dos días antes de la inyección de Dox.

Los resultados mostraron que la coadministración Dox-I₂ disminuye la pérdida de peso corporal y ejerce un efecto sinérgico en la disminución de tamaño tumoral tanto en
20 la dosis terapéutica (Dox16) como a dos dosis menores (Dox8 y Dox4) (Figura 1). Se observa que a la dosis de Dox4 el tumor puede escapar al efecto del fármaco, adquiriendo quimiorresistencia ya que el crecimiento tumoral se restablece después del tercer día de aplicación. Este efecto de quimiorresistencia es evitado por la presencia de yodo molecular (grupo Dox4+I₂). La Figura 1 muestra el efecto de Doxorubicina (Dox)
25 y/o yodo molecular 0.05% (I₂) en el peso corporal y tamaño tumoral mamario de ratas con tumores mamarios inducidos con el cancerígeno metilnitrosourea (MNU). La co-

administración Dox-I₂ disminuye la pérdida de peso corporal y ejerce un efecto sinérgico en la disminución de tamaño tumoral tanto en la dosis terapéutica (Dox 16mg/kg de peso; Dox16) como a dos dosis menores (Dox 8mg/kg; Dox8 y Dox 4mg/kg; Dox4). Se observa que a la dosis de Dox4 hay propensión a desarrollar quimiorresistencia debido a que el crecimiento tumoral se restablece después del tercer día de administración. La instalación de la resistencia a Dox se impide cuando se co-administra con yodo molecular (Dox4-I₂).

En un segundo experimento, utilizando los animales con tumores inducidos con MNU anteriormente descritos, se analizó por 56 días el efecto de la presencia y/o ausencia de I₂ en el crecimiento tumoral expuesto a una sola dosis de Dox4. La figura 2 muestra que el I₂ cancela la instalación de la quimiorresistencia siempre y cuando el yodo se mantenga presente, ya que la suspensión del tratamiento de I₂ restablece el crecimiento tumoral. Al analizar la expresión de genes involucrados en la quimiorresistencia encontramos que en los tumores tratados con Dox4 se incrementan las proteínas anti-apoptóticas Bcl₂ y survivina, mismas que se encuentran inhibidas en los grupos que contienen yodo (Dox4-I₂+). El Efecto de Dox4 y I₂ en la adquisición de quimiorresistencia en tumores mamarios inducidos con MNU de la Figura 2 nos muestra la instalación de la quimiorresistencia observada en el grupo Dox4 se impide en presencia del I₂ siempre y cuando el yodo se administre de manera continua durante 56 semanas (Dox4-I₂+) ya que la interrupción del tratamiento con I₂ restablece el crecimiento tumoral (grupo Dox4-I₂±).

El yodo incrementa la expresión del RNA mensajero de los receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gamma (PPAR_γ), los cuales se han asociado a efectos antitumorales y anti-quimiorresistencia Efecto de Dox4 y/o I₂ en la expresión

génica de tumores mamarios inducidos por MNU se observa en la Figura 3. La Dox4 incrementa la expresión de genes relacionados a sobrevivencia (Bcl_2 y Survivina) sin modificar los relacionados con diferenciación (receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gama; $PPAR_\gamma$). Los grupos suplementados con I_2 muestran el patrón
5 inverso impidiendo el incremento en Bcl_2 y survivina y estimulando la expresión de los $PPAR_\gamma$.

En un tercer experimento utilizando los animales con tumores inducidos con MNU anteriormente descritos, se analizó el suplemento de I_2 en la formulación de Mix
10 (0.05% I_2 + 0.05% KI) utilizando el esquema anterior pero administrando dos dosis de Dox4. La primera en el día cero y otra en el día 14. La figura 4 muestra que la Dox4 ejerce efectos parciales durante los tres días siguientes a la inyección. En contraste los grupos suplementados con yodo (Dox4+ I_2 o I_2) exhiben una mayor reducción tumoral. Los tumores desaparecen cuando la segunda dosis de Dox4 se administra en el día 14
15 a los grupos que recibieron pre-tratamiento de yodo (grupo Dox4-Mix+ Dox4 y Mix + Dox4-Mix) o bien al grupo que recibió solo Dox4 inicialmente y el día 14 se administró otra dosis de Dox4 + Mix (Dox4 + Dox 4+Mix) indicando que el yodo sensibiliza al tejido tumoral a los efectos antineoplásicos de la Dox. La Figura 4 muestra el efecto del suplemento continuo de yodo en formulación de Mix (0.05% I_2 / 0.05% KI) en la
20 sensibilidad a Dox4 en tumores mamarios inducidos con MNU. Los animales suplementados con Mix adquieren una mayor sensibilidad a Dox4 mostrando una reducción significativa en el tamaño tumoral cuando se aplica una segunda dosis de Dox4 a los 14 días (grupos: Dox4-Mix + Dox4 y Dox4 + Dox4-Mix) o bien cuando se aplica una sola dosis de DOX4 después de 14 días de pre-tratamiento con Mix (Mix +
25 Dox4-Mix).

Ejemplo 2.

En este estudio se registró el efecto sinérgico del yodo con la quimioterapia FEC (5-Fluouracilo; Epirrubicina, Ciclofosfamida) en la modalidad de neoadyuvancia en 21 mujeres con cáncer mamario avanzado que requirieron quimioterapia inicial (4-6 ciclos cada 21 días) y que aceptaron participar en el estudio doble ciego y aprobado por los comités de bioética de las instituciones involucradas (Universidad Nacional Autónoma de México e Instituto Mexicano del Seguro Social). Las pacientes iniciaron el suplemento de yodo en la formulación de yodo/yoduro de potasio 0.05%/0.1% (Lugol; L) o placebo (colorante vegetal similar al yodo) (gotas disueltas en agua) el día de la firma del consentimiento informado y lo mantuvieron por al menos 6 meses en dosis de 10 mg/día. El tratamiento de FEC intravenosa comenzó una semana después de iniciar el suplemento de yodo. Dependiendo de la respuesta al tratamiento FEC, las pacientes recibieron entre 4 y 6 ciclos y el tumor fue removido por cirugía. Se obtuvieron muestras de orina y suero antes de iniciar el suplemento de yodo y en el día de la cirugía para cuantificar concentraciones de yodo, niveles circulantes de hormonas tiroideas y de la enzima creatin-kinasa cardíaca (CK-MB) para monitorear ingesta de yodo, respuesta tiroidea y daño cardíaco respectivamente. La figura 5 describe el tamaño residual tumoral en los dos grupos y muestra que la composición FEC+placebo (FEC+P) presenta un 30% de pacientes que no disminuyen el tamaño tumoral. Este comportamiento se conoce como quimiorresistencia y es consistente con la literatura mundial. En contraste, el grupo de pacientes FEC+L muestran una disminución más significativa en el tamaño tumoral y no se registran tumores quimiorresistentes. El tratamiento FEC+L mostró disminuciones tumorales más marcadas y evitó la quimiorresistencia (tumores mayores al 75% de cambio) observada en el 30% de las pacientes con FEC más placebo (FEC+P). FEC: 5-Fluouracilo; Epirrubicina, Ciclofosfamida.

La figura 6 corrobora la ingesta de yodo, la estabilidad del estatus tiroideo y la cardioprotección en grupo FEC+L. dicha Figura 6 muestra el efecto de tratamiento quimioterapéutico FEC+P o FEC+L en la expresión génica de tumores mamarios humanos. FEC+P incrementa la expresión de genes relacionados a sobrevivencia (Bcl₂ y survivina), invasión (factor de crecimiento de endotelio vascular, VEGF) y metástasis (uroquinasa activadora de plasminógeno; uPA) sin modificar los relacionados con diferenciación (receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gama; PPAR γ). El grupo FEC+L muestran el patrón inverso impidiendo la inducción Bcl₂, survivina, VEGF y uPA, y estimulando la expresión de los PPAR γ .

10

El análisis de los genes en las muestras tumorales FEC+L presentan disminución significativa en la concentración de las proteínas antiapoptóticas (Bcl₂ y survivina) así como en las proteínas relacionadas con invasión y metástasis como el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y la uroquinasa activadora de plasminógeno (uPA). Igualmente el yodo incrementa la expresión de los receptores PPAR γ apreciable en la Figura 7, que muestra el monitoreo de ingesta de yodo, estatus tiroideo y cardiotoxicidad en el tratamiento quimioterapéutico FEC+P y FEC+L. Se corrobora que las pacientes FEC+L mantienen concentraciones urinarias significativamente más elevadas que el grupo placebo (FEC+P). No se muestran diferencias en las concentraciones circulantes de las hormonas triyodotironina (T3) y tirotropina (TSH) en ninguno de los grupos. El grupo FEC+L previene el incremento de CK-MB observado en el grupo placebo (FEC+P) indicando un efecto cardioprotector del yodo.

25

Ejemplo 3.

En este estudio se analizó el efecto adyuvante del yodo en modalidad Lugol y en co-tratamiento con Dox en células humanas cancerosas de neuroblastoma (SK-N-SH). Esta línea celular fue adquirida por la compañía ATCC y mantenida de acuerdo a las especificaciones requeridas en medio de cultivo específico y en un ambiente estéril y controlado de CO₂, humedad y temperatura. Se analizó la tasa de proliferación mediante el conteo de células viables mediante su tinción con azul de tripano. Se observa que la Dox en dosis bajas (2 µM) no modifica la viabilidad celular y a 20 µM la disminuye en un 30%. En el caso del yodo 100 µM ejerce un efecto inhibitor del 40% si se aplica solo y exhibe efectos sinérgicos con ambas dosis de Dox mostrando la inhibición máxima con 20 µM (Figura 8). El Lugol ejerce un efecto de sensibilización a la Dox a cualquier concentración.

Ejemplo 4.

En este estudio se analizó el efecto sensibilizador del yodo en la modalidad de Lugol en co-tratamiento con Dox en células humanas de cáncer prostático (LNCaP). Esta línea celular fue adquirida por la compañía ATCC y mantenida de acuerdo a las especificaciones requeridas en medio de cultivo específico y en un ambiente estéril y controlado de CO₂, humedad y temperatura. Se analizó la tasa de proliferación mediante el conteo de células viables mediante su tinción con azul de tripano. Se observa que el pre-tratamiento de Lugol por 72 horas, sensibiliza a las células al efecto antineoplásico de Dox 2 mM cancelando su capacidad de quimiorresistencia (Figura 9). El pre-tratamiento (72 horas) con Lugol, sensibiliza a las células a la concentración baja de Dox impidiendo la instalación de quimiorresistencia.

Aun cuando se han ilustrado y descrito ciertas modalidades de la invención, debe hacerse hincapié en que son posibles numerosas modificaciones a la misma, pero tales modificaciones no representarían un alejamiento del verdadero alcance de la invención. Por lo tanto, la presente invención no deberá considerarse como restringida
5 excepto por lo establecido en el estado de la técnica, así como por el alcance de las reivindicaciones anexas.

10

15

20

25

REFERENCIAS

- Aiello A, Pandini G, Frasca F, Conte E, Murabito A, Sacco A, Genua M, Vigneri R, Belfiore A (2006) Peroxisomal proliferator activated receptor- γ agonists induce partial reversion of epithelial-mesenchymal transition in anaplastic thyroid cancer cells. *Endocrinology* 147: 4463-4475
- Anguiano B, Aceves C (2011) Iodine in mammary and prostate pathologies. *Curr Chem Biol* 5: 177-182.
- Alfaro-Hernandez Y, Aceves C (2009) The other face of iodine: a protective free radical?. In: Pro-oxidant reactions: Physiological and pathological implications. Díaz-Muñoz M and Santamaria A (Eds). Pandalai. 241-253.
- Chabner BA, Lunch TJ Jr., Longo DL (2009). Manual de oncología de Harrison. McGraw Hill (Edit), San Fco, CA.
- Davies KJ, Doroshov JH (1986) Redox cycling of anthracyclines by cardiac mitochondria. I. Anthracycline radical formation by NADH dehydrogenase. *J Biol Chem* 261: 3060-3067.
- Eskiocak U, Iseri OD, Kars MD, Bicer A, Gunduz U (2008) Effect of doxorubicin on telomerase activity and apoptotic gene expression in doxorubicin-resistant and sensitive MCF-7 cells. *Chemotherapy*. 54:209-16.
- Gewirtz D (1999) A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 57: 727-741.
- Ghent WR, Eskin BA, Low DA, Hill LP (1993) Iodine replacement in fibrocystic disease of the breast. *Cancer J Surg* 36: 453-460.
- Iseri OD, Kars MD, Arpacı F, Atalay C (2011) Drug resistant MCF-7 cells exhibit epithelial-mesenchymal transition gene expression pattern. *Biomed pharmacotherapy* 65:40-45

- Kessler JH (2004) The effect of supraphysiologic levels of iodine on patients with cyclic mastalgia. *Breast J* 10: 328-336
- Núñez-Anita RE, Cajero-Juárez M, Aceves C (2011) Peroxisome proliferator-activated receptors. Role of isoform gamma in the antineoplastic effect of iodine in
5 mammary cancer. *Curr Cancer Drug Tar*, 11:775-786.
- Robison LM, Sylvester PW, Bikenfeld P, Lang JP, Bull RJ (1998) Comparison of the effects of iodine and iodide on thyroid function in humans. *J Toxicol Environ Health. Part A* 55:93-106.
- Spallarossa P, Altieri P, Pronzato P, Aloï C, Ghigliotti G, Barsotti A, Brunelli C
10 (2010) Sublethal doses of an anti-erbB2 antibody leads to death by apoptosis in cardiomyocytes sensitized by low prosenescent doses of epirubicin: The protective role of dexrazoxane. *J Pharma Exp Ther* 332: 87-96.
- Takemura G, Fujiwara H (2007) Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanism to management. *Prog Cardiovasc Dis* 49: 330-352.
- Torremante PE, Rosner H (2011) Antiproliferative effects of molecular iodine in
15 cancers. *Curr Chem Biol*, 5: 168-176.
- Wang J, Song Y, Xu S, Zhang Q, Li Y, Tang D, Jin S (2011) Down-regulation of ICBP90 contributes to doxorubicin resistance. *European J Pharma* 656: 32-38.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

1.- Una combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
5 cánceres quimiorresistentes captadores de yodo, caracterizada porque comprende una
composición de yodo molecular y antraciclinas de uso humano.

2.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 1,
10 caracterizada porque la composición de yodo molecular es de administración oral o
tópica.

3.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 1,
15 caracterizada porque la composición de yodo molecular es seleccionada del grupo que
consiste de tableta, solución oral, cápsula y gel dérmico.

4.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 3,
20 caracterizada porque la tableta contiene el equivalente de 10 a 15 mg de I₂ como
principio activo estabilizado con KI en combinación con por lo menos un excipiente
farmacéuticamente aceptable.

5.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
25 cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 4,
caracterizada porque excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo

que comprende diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, estabilizantes, colorantes y/o saborizantes.

6.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
5 cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la solución oral contiene yodo, un diluyente y un estabilizador.

7.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 6,
10 caracterizada porque el diluyente es preferiblemente agua desionizada.

8.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 6,
caracterizada porque el estabilizador se selecciona de polivinilpovidona (PVP) y KI.
15

9.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 6,
caracterizada porque el yodo está presente en la solución oral como yodo molecular
sublimado disuelto en agua desionizada en una proporción desde 10 hasta 15 mg/50
20 ml.

10.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de
cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 6,
caracterizada porque el yodo está presente en la solución oral como I₂ acoplado a PVP
25 (yodopovidona) disuelto en agua desionizada en una proporción desde 10 hasta 15
mg/150 µl.

11.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el yodo está presente en la solución oral como I_2/KI en una proporción de 1: 2 (Mix) o 1:3 (Lugol) en solución de agua desionizada en una
5 proporción desde 10 hasta 15 mg/150 μ l.

12.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la cápsula contiene aceite yodado.

10

13.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 12, caracterizada porque el aceite yodado libera yodo conforme se degrada el aceite.

15

14.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el yodo se libera en aproximadamente 1 semana alcanzando una concentración desde 10 hasta 15 mg/día.

20

15.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque el gel dérmico contiene yodo, un estabilizador, agentes gelificantes, agentes tensoactivos, agentes incrementadores de la absorción percutánea, soluciones emolientes y humectantes así como uno o más vehículos

25 farmacéuticamente aceptables.

16.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el estabilizador se selecciona de polivinilpovidona (PVP) y KI.

5 17.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque las soluciones emolientes y humectantes se seleccionan del grupo que comprende glicerina, propilenglicol, lanolina, aceite mineral o una mezcla de dos o más de los mismos.

10

18.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 15, caracterizada porque el yodo está presente en el gel como I₂-PVP, o Lugol en concentraciones desde 30 hasta 50 mg.

15

19.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con las reivindicaciones 15 ó 18, caracterizada porque el yodo se absorbe 30% por vía cutánea siendo la dosis final absorbida desde 10 hasta 15 mg/día.

20

20.- La combinación farmacéutica útil en a la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque las antraciclinas de uso humano son preferiblemente Doxorrubicina y Epirubicina.

25

21.- Uso de una composición de yodo molecular y antraciclinas de uso humano para preparar una combinación terapéutica útil en la prevención y tratamiento de cánceres quimiorresistentes captadores de yodo.

5 22.- El uso de una composición de yodo molecular y antraciclinas de conformidad con la reivindicación 21, en donde los cánceres quimiorresistentes captadores de yodo comprenden cánceres mamario, prostático y neuroblastoma, del tracto gastro-intestinal, de glándulas salivales, de ovario, de páncreas, del sistema nervioso y linfocitario.

10

23.- El uso de una composición de yodo molecular y antraciclinas de conformidad con la reivindicación 21, en donde la composición de yodo molecular se manifiesta en las células cancerosas cuando son expuestas a quimioterapéuticos del tipo antraciclinas y evita que la célula cancerosa se vuelva resistente a las antraciclinas
15 mediante la inhibición de la expresión de proteínas antiapoptóticas

24.- El uso de una composición de yodo molecular y antraciclinas de conformidad con la reivindicación 21, en donde la composición de yodo molecular se administra en coadyuvancia con un tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas.

20

25.- El uso de una composición de yodo molecular y antraciclinas de conformidad con la reivindicación 21, en donde la composición de yodo molecular se administra previamente, secuencialmente, conjuntamente o simultáneamente al tratamiento quimioterapéutico con antraciclinas.

25

26.- El uso de una composición de yodo molecular y antraciclinas de conformidad con la reivindicación 21, en donde la composición de yodo molecular se administra en forma continua previo, durante y posterior al tratamiento de quimioterapia con antraciclinas.

5

10

15

20

25

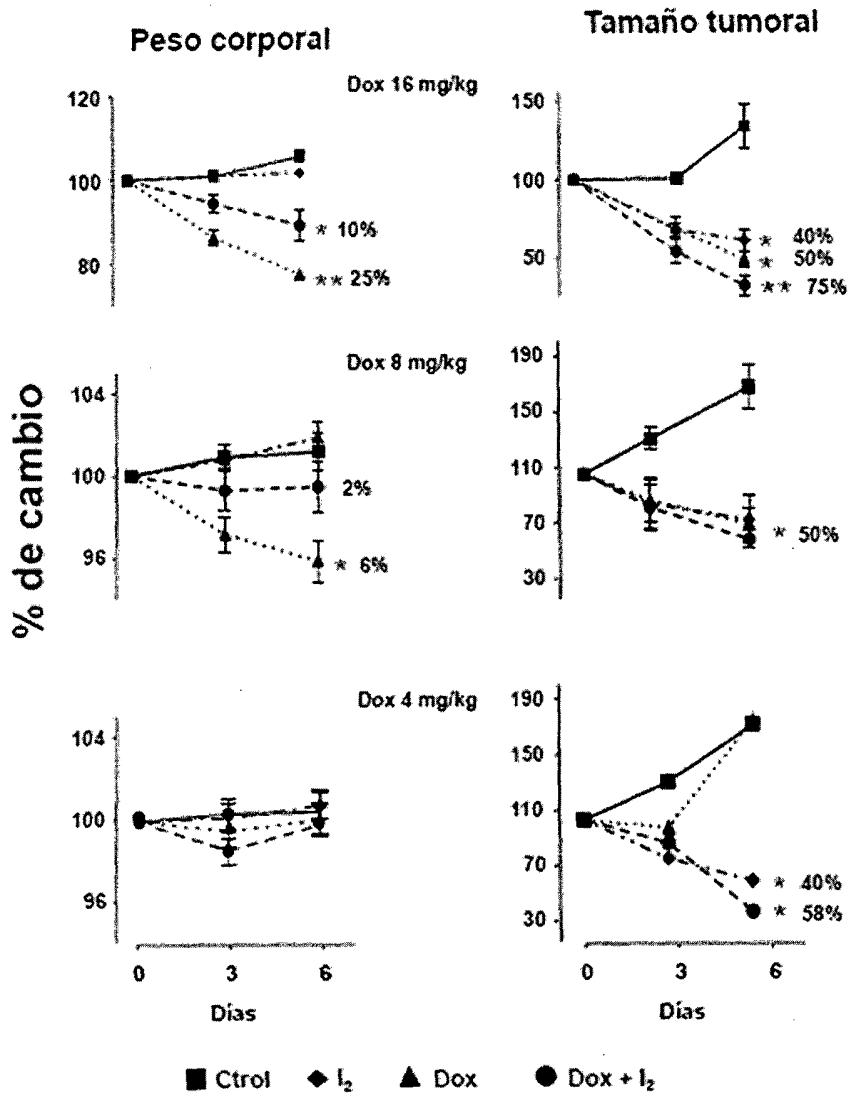


Figura 1

2/9

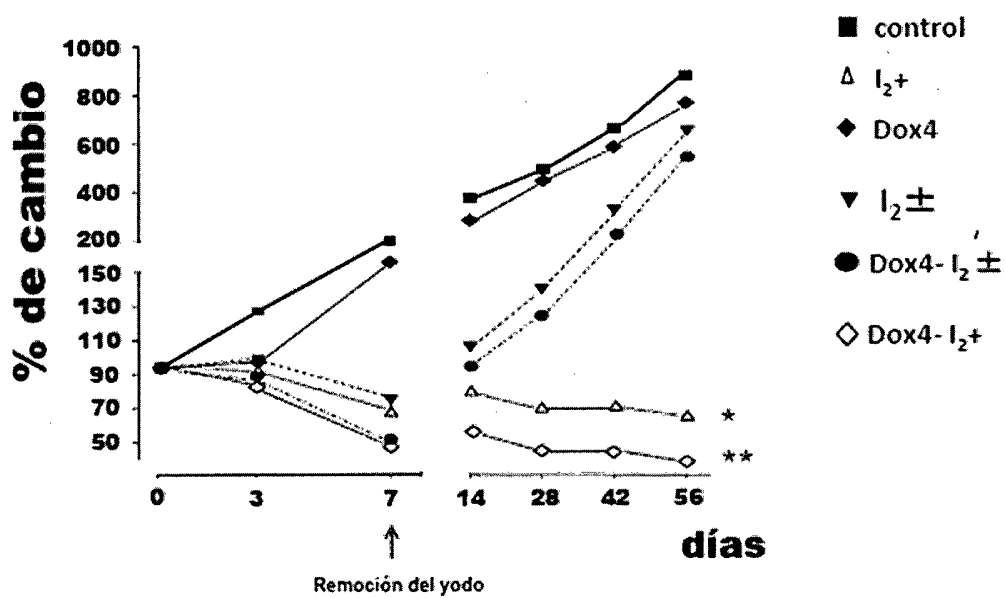


Figura 2

3/9

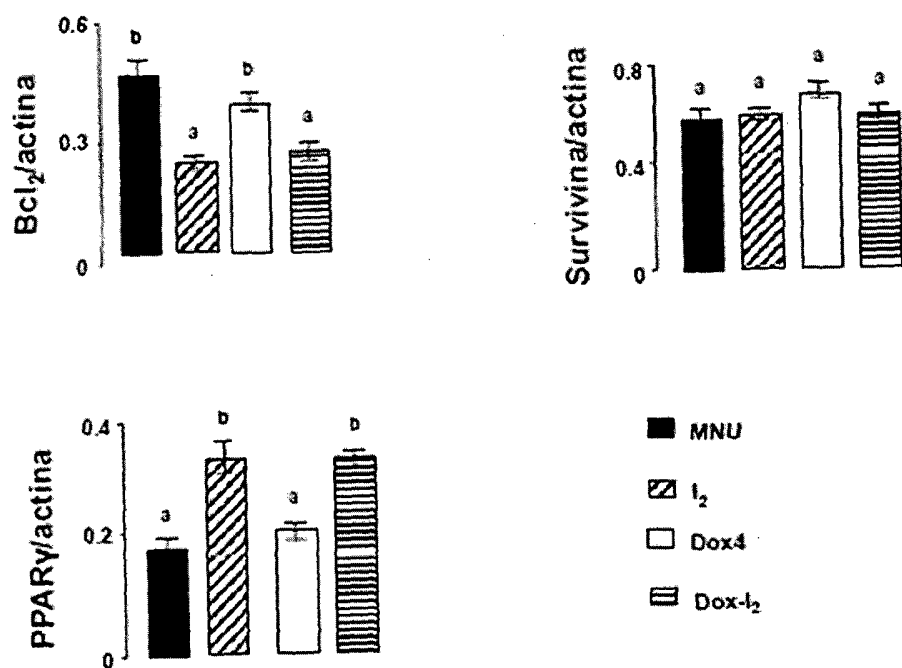


Figura 3

4/9

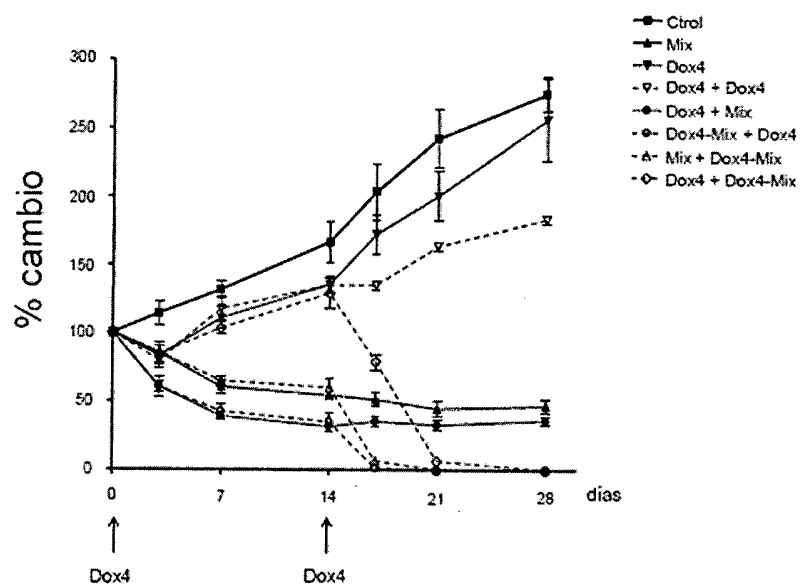


Figura 4

5/9

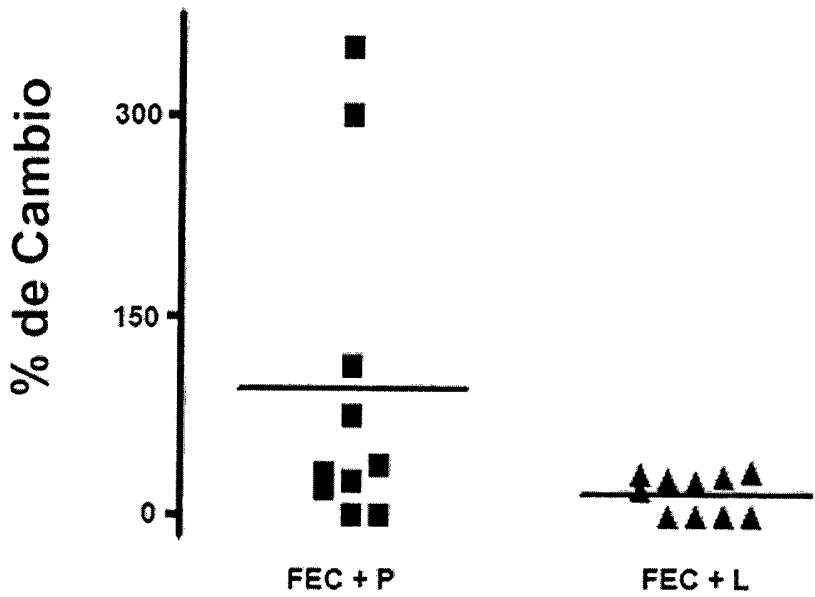


Figura 5

6/9

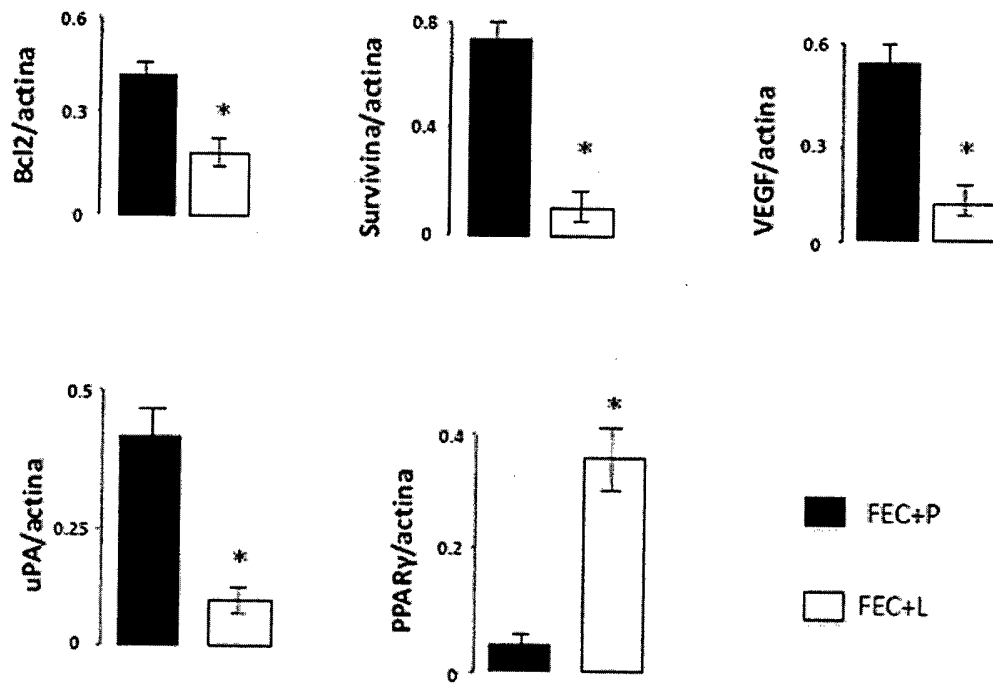


Figura 6

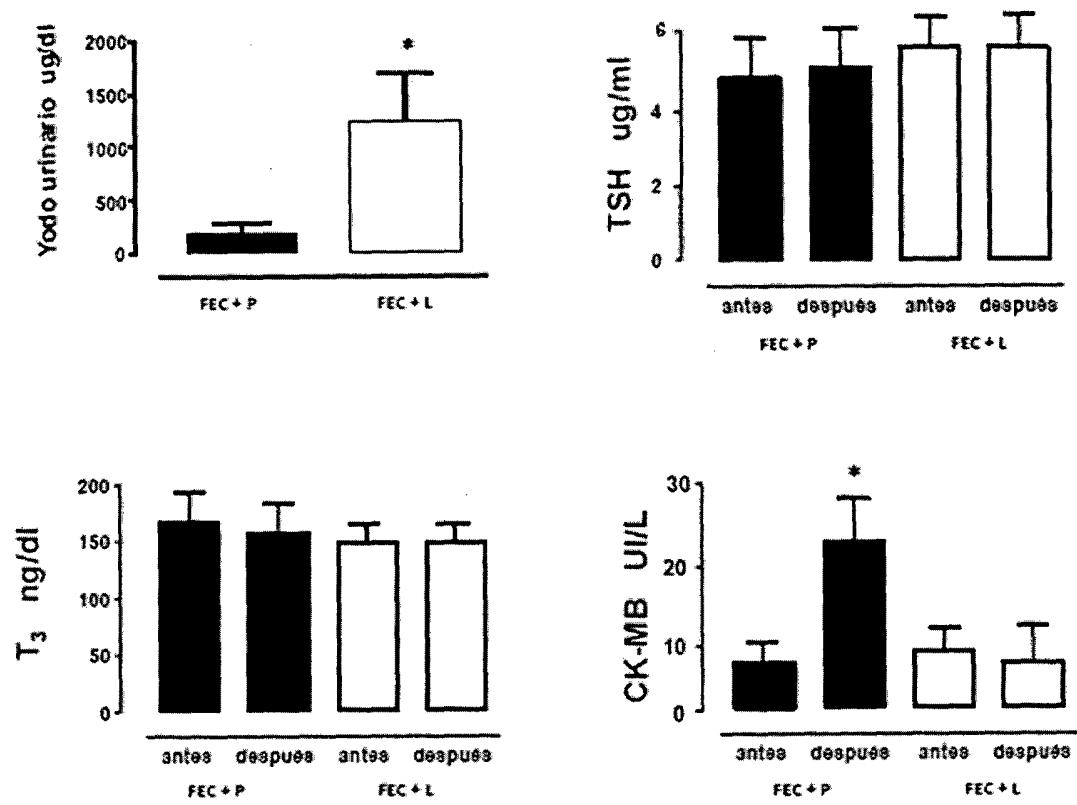


Figura 7

8/9

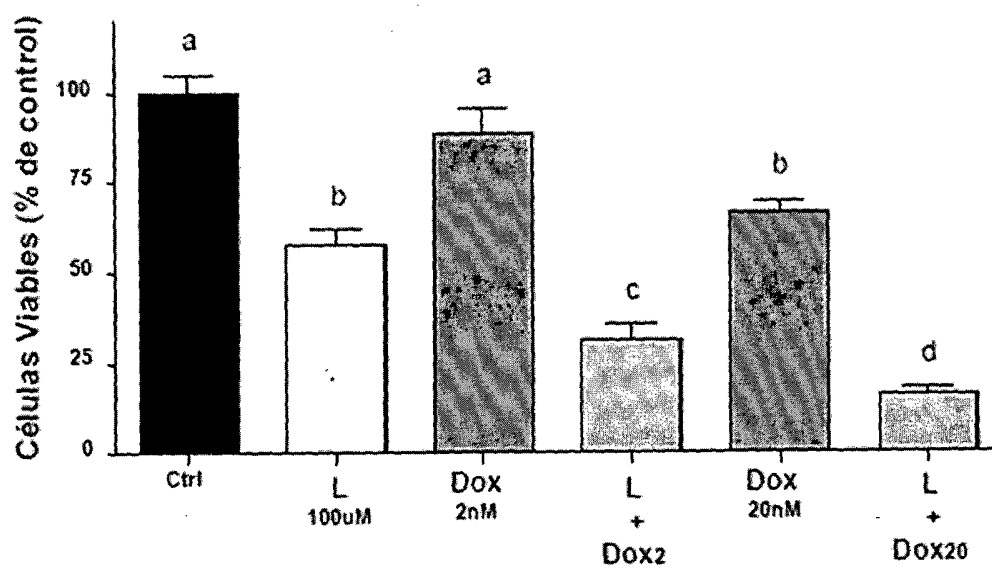


Figura 8

9/9

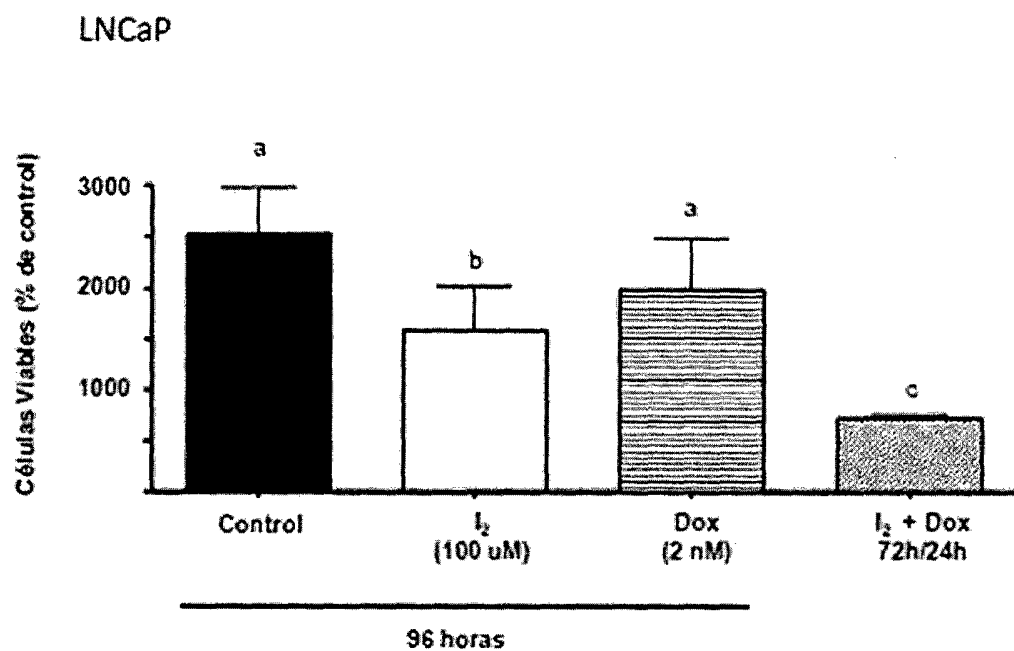


Figura 9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2013/000139

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**See extra sheet**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

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

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

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2011133010 A2 (UNIV MEXICO NACIONAL AUTONOMA ET AL.) 27/10/2011, pages, último parágrafo, page 10, claims 15-18.	1-26
A	WO 9425040 A1 (UPSHER SMITH LAB INC ET AL.) 10/11/1994, the whole document	1-26
P,X	YUNUEN ALFARO et al. Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: antineoplastic adjuvancy, chemoresistance inhibition, and cardioprotection. MOLECULAR CANCER, 20130524 BIOMED CENTRAL, LONDON, GB 24/05/2013 VOL: 12 No: 1 Pags: 45 ISSN 1476-4598 Doi: doi:10.1186/1476-4598-12-45, the whole document.	1-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17/03/2014Date of mailing of the international search report
(24/03/2014)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
H. Aylagas CancioOFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2013/000139

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2011133010 A2	27.10.2011	AR080936 A1 MX2010004437 A	16.05.2012 31.10.2011
----- WO9425040 A1 -----	----- 10.11.1994 -----	----- US5462753 A -----	----- 31.10.1995 -----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2013/000139

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K33/18 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/MX2013/000139

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD**Ver Hoja Adicional**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS, XPESP, XPESP2

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
X	WO 2011133010 A2 (UNIV MEXICO NACIONAL AUTONOMA ET AL.) 27/10/2011, páginas, último párrafo, página 10, reivindicaciones 15-18.	1-26
A	WO 9425040 A1 (UPSHER SMITH LAB INC ET AL.) 10/11/1994, todo el documento	1-26
P,X	YUNUEN ALFARO et al. Iodine and doxorubicin, a good combination for mammary cancer treatment: antineoplastic adjuvancy, chemoresistance inhibition, and cardioprotection. MOLECULAR CANCER, 20130524 BIOMED CENTRAL, LONDON, GB 24/05/2013 VOL: 12 No: 1 Pags: 45 ISSN 1476-4598 Doi: doi:10.1186/1476-4598-12-45, todo el documento.	1-26

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
17/03/2014Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
24-MARZO-2014 (24/03/2014)Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
N° de teléfono 91 3498563

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K33/18 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/MX2013/000139

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO2011133010 A2	27.10.2011	AR080936 A1 MX2010004437 A	16.05.2012 31.10.2011
----- WO9425040 A1 -----	----- 10.11.1994 -----	----- US5462753 A -----	----- 31.10.1995 -----