REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

00 1261

Folios: 31

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) **Nombres y Apellidos o Razón Social** SMITHKLINE BEECHMAN BIOLOGICALS s.a.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio BELGICA

Departamento o Estado

Dirección rue de I'Institut 89

Ciudad RIXENSART **Teléfono**

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No.16.769

Nombre GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio Carrera 13 No.37-43, Piso 12

Ciudad Santafé de Bogotá **Teléfono** 285-74-60

DATOS DEL INVENTOR

(72) **Nombre del Inventor (es)** Gillian Frances Atkinson, Ronald James Boon
Pierre G Vandepapeliere
Martine Anne Cecile Wettendorff

Identificación

Dirección Harlow, Essex, Inglaterra- Weybridge, Surrey, Inglaterra-Rixensart,Bélgica - Rixensart, Bélgica.

Ciudad **Teléfono**

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) **Título de la Invención** NUEVO TRATAMIENTO

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ **TIPO DE PRIORIDAD** ANDINA ☐ UNIONISTA ☐

(33) **País** GRAN BRETAÑA (32) **Fecha** Enero 12,1999 (31) **No. Solicitud** 9900630.6

Fuente Normativa de Reciprocidad: Convención de París

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses **a partir de la fecha de la presente solicitud**

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta invención proporciona un envase farmacéutico que contiene como ingredientes activos (1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y (2) una vacuna para la profilaxis y/o tratamiento de la infección de la hepatitis B, siendo los ingredientes activos apropiados para uso simultáneo o secuencial. Los compuestos preferidos son un análogo nucleosídico como agente antiviral, junto con una vacuna para el virus de la hepatitis B, la cual comprende un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	[X]
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	[X]
Recibo de la tasa respectiva	[X]
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	[ ]
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	[ ]
Traducción oficial	[ ]
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	[ ]
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	[X]
Capítulo descriptivo	[X]
Dibujos, planos necesarios	[X]
Capítulo reivindicatorio	[X]
Tarjeta archivo propietarios según formato	[X]
Tarjeta archivo temático según formato	[X]
Extracto para publicación según formato	[X]
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	[X]
Otros Documentos	[ ]

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU **CC.** 17'017.671 Btá **T.P.No.** 2978

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 3,832
FECHA : ENERO 12 DE 2000

[illegible]

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA POS	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOSCONSIGNACION	BANCO POPULAR	201 00021 7	078703	12/01/2000		1,769,800.00

[illegible]

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	4 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

NUEVO TRATAMIENTO

Esta invención se refiere al uso de un análogo nucleosídico activo contra el virus de la hepatitis B (HBV) u otra clase de antiviral activo contra el HBV, como el interferón γ o un análogo nucleotídico y una vacuna para el HBV en el tratamiento de las infecciones con el virus de la hepatitis B.

La infección crónica con el virus de la hepatitis B (HBV), para la cual no existe actualmente ninguna curación efectiva, constituye un problema global de salud pública de enormes dimensiones. Los portadores crónicos del HBV, estimados en más de 300 millones en todo el mundo, tienen el riesgo de desarrollar una hepatitis crónica activa, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario.

En el documento EP-A-388049 (Beecham Group p.l.c.), se describe el uso de penciclovir/famciclovir en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis B. Todas las referencias de la presente memoria, relativas al penciclovir/famciclovir, incluyen las sales farmacéuticamente aceptables, como clorhidrato y solvatos, como hidratos.

En el documento EP-A-494119 (IAF Biochem. International Inc.) se describe el uso de análogos de nucleósidos 1,3-oxotiolano, incluyendo la lamivudina, en el tratamiento de la hepatitis B.

La presente memoria invención proporciona un envase

farmacéutico que comprende como ingredientes activos (1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y (2) una vacuna para la profilaxis y/o tratamiento de la infección de la hepatitis B, siendo los ingredientes activos para uso simultáneo o secuencial.

Por envase farmacéutico se entiende un envase o un dispositivo para dispensación que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen los ingredientes activos. El envase puede contener, por ejemplo, una lámina de metal o de plástico, como un envase sellado. El envase o dispositivo para dispensación puede venir acompañado por las instrucciones de administración. Cuando está previsto el uso como dos composiciones separadas del agente antiviral y de la vacuna del HBV, éstas pueden presentarse en forma, por ejemplo, de un envase doble.

La invención también se puede usar para el tratamiento o profilaxis de las infecciones de la hepatitis B. La invención tiene especialmente valor como tratamiento, por ejemplo, de las infecciones crónicas de la hepatitis B.

En un aspecto, el agente antiviral tal y como se utiliza en el envase farmacéutico es un agente nucleosídico. En otro aspecto, el agente antiviral es un agente nucleotídico. Los agentes apropiados para su uso en la invención incluyen penciclovir, famciclovir, lamivudina, ganciclovir, lobucavir, adefovir, ribavirina, BMS200.475, vidarabina o ARA-AMP. Los

análogos nucleosídicos preferidos incluyen penciclovir, famciclovir y lamivudina.

Otro agente antiviral potencial es un interferón. Se prefiere especialmente el interferón alfa.

Se puede obtener información sobre la estructura y actividad de los análogos nucleosídicos a partir de referencias de industrias farmacéuticas bien conocidas, como "Pharmaprojects", PJB publications Limited, Richmond, Surrey, Reino Unido o de "R&D Focus", publicada por IMS World Publications, 364 Euston Road, Londres NW1 3BL.

Las referencias relativas a un análogo nucleosídico antivirus de la hepatitis B, incluyendo los compuestos específicos mencionados anteriormente en la presente memoria y sales de los mismos, incluyen solvatos, tales como hidratos.

Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son las descritas en la referencia de la patente anteriormente mencionada a nombre de Beecham Group p.l.c. y las referencias citadas en la misma, habiéndose incorporado la materia objeto de las mismas como referencia en la presente memoria.

Se sobrentiende que el análogo nucleosídico o nucleotídico antivirus de la hepatitis B y la vacuna para el HBV de esta invención se pueden administrar en combinación con otros agentes farmacológicamente activos, en especial, otros antivirales.

En esta invención, la vacuna para la profilaxis y/o tratamiento de la infección de la hepatitis B incluye todas las vacunas que contienen antígenos HBV (como el antígeno de superficie, del núcleo y polimerasa) y las vacunas terapéuticas.

En un aspecto de la invención, el antígeno del virus de la hepatitis B es el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). La preparación del antígeno de superficie de la hepatitis B está bien documentada. Véase por ejemplo, Harford et al. en Develop. Biol. Standard 54 página 125 (1983), Gregg et al. en Biotechnology, 5, página 479 (1987), documento EP-A-0 226 846, documento EP-A-0 229 108 y referencias de la misma.

Tal y como se usa en la presente memoria, la expresión "antígeno de superficie de la hepatitis B" o "HBsAg" incluye cualquier antígeno HBsAg o derivado inmunogénico del mismo, especialmente los fragmentos del mismo responsables de la antigenicidad del antígeno de superficie del HBV. Se sobrentiende que además de la secuencia de 226 aminoácidos del antígeno HBsAg (véase Tiollais et al. Nature, 317, 489 (1985) y referencias del mismo) el HBsAg, tal como se describe en la presente memoria, puede, si así se desea, contener toda o parte de una secuencia pre-S tal como se ha descrito en las referencias anteriores y en el documento EP-A-0 278 940. El HBsAg, tal y como se describe en la presente

memoria, también puede referirse a variantes, por ejemplo el "mutante escurridizo" descrito en el documento WO 91/14703. En otro aspecto, el HABsAg puede contener una proteína descrita como L* en la solicitud de patente europea número 0 414 374, es decir, una proteína, cuya secuencia de aminoácidos consiste en partes de la secuencia de aminoácidos de la proteína grande (L) del virus de la hepatitis B (subtipo ad o ay), caracterizado porque la secuencia de aminoácidos de la proteína consiste en:

(a) los residuos 12 - 52, seguido de los residuos 133 - 145, seguido de los residuos 175 - 400 de dicha proteína L; o

(b) el residuo 12, seguido de los residuos 14 - 52, seguido de los residuos 133 - 145, seguido de los residuos 175 - 400 de dicha proteína L.

El HBsAg también se puede referir a los polipéptidos descritos en el documento EP 0 198 474 o EP 0 304 578.

Normalmente el HBsAg estará en forma de partículas. Podrá contener la proteína S sola o podrá estar en forma de partículas compuestas, por ejemplo (S, L*), en las que L* es como se ha definido antes y S indica la proteína S del antígeno de superficie de la hepatitis B.

Un antígeno de la hepatitis B preferido es la partícula compuesta, definida como S,L*.

Otro antígeno preferido de la hepatitis B es la

secuencia de 226 aminoácidos del antígeno de superficie del HBV en forma de partículas.

Una vacuna de este tipo, puede incluir ventajosamente un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como un adyuvante apropiado. Adyuvantes apropiados incluyen una sal de aluminio, como el gel de hidróxido de aluminio (alúmina) o fosfato de aluminio (como se describe en el documento WO93/24148), pero también puede ser una sal de calcio, hierro o zinc, o puede estar en suspensión insoluble de tirosina acilada o azúcares acilados, derivados catiónicos o aniónicos de polisacáridos o polifosfacenos.

De forma ventajosa, el virus de la hepatitis B se puede formular con sistemas adyuvantes fuertes. Así, en la formulación de la invención, se prefiere que la composición adyuvante induzca una respuesta inmune que comprenda los aspectos TH1. Los sistemas adyuvantes incluyen, por ejemplo, una combinación de monofosforil lípido A, preferentemente monofosforil lípido A 3-desoxi-acilado (3D-MPL) junto con una sal de aluminio. Una vacuna que contiene un antígeno de superficie de la hepatitis B junto con 3D-MPL ha sido descrita en la solicitud de patente europea 0 633 784.

Un sistema mejorado incluye la combinación de monofosforil lípido A y un derivado de saponina especialmente la combinación de QS21 y 3D-MPL tal como se describe en el documento WO 94/00153 o una composición menos reactogénica

en la que QS21 está atenuado con colesterol, tal como se describe en el documento WO 96/33739.

Otros adyuvantes conocidos que se pueden incluir son los oligonucleótidos que contienen CpG (véase Universidad de Iowa; documento WO 9602555).

En una realización preferida de la presente memoria invención, se proporciona una vacuna que contiene un antígeno HBV, junto con un adyuvante monofosforil lípido A o derivado del mismo.

Preferentemente el adyuvante de la vacuna es una saponina, más preferentemente QS21.

Preferentemente el adyuvante de la formulación es una emulsión "aceite en agua" y tocoferol.

Una formulación adyuvante especialmente potente incluye QS21, 3D-MPL y tocoferol en una emulsión "aceite en agua", tal como se describe en el documento WO 95/17210.

La presente memoria invención también proporciona un procedimiento de tratamiento y/o profilaxis de la infección de la hepatitis B que comprende la administración a un ser humano o a un animal que padece o que es susceptible de padecer la infección por el virus de la hepatitis B, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, de una cantidad efectiva de 1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y 2) y una vacuna para la profilaxis y/o tratamiento de la infección de la hepatitis B.

El antiviral, tal como penciclovir/famciclovir y la vacuna HBV o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede administrar conjuntamente en forma de dos composiciones farmacéuticas separadas para uso simultáneo o secuencial. Normalmente, los ingredientes activos se administrarán por separado según la dosificación y régimen de administración normales para los ingredientes administrados solos. El inicio de la administración puede ser con la vacuna o el antiviral.

La presente memoria invención también proporciona el uso de un compuesto antiviral en la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes ya estimulados con una vacuna de la hepatitis B y que padecen la infección de la hepatitis B. La presente memoria invención también proporciona el uso de una vacuna para la hepatitis B en la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes ya estimulados con un compuesto antiviral y que padecen la infección de la hepatitis B. El antiviral preferido es un análogo nucleosídico, más preferentemente penciclovir/famiciclovir o lamivudina. Las vacunas preferidas para la hepatitis B ya se han citado anteriormente.

Las dosis unitarias del análogo nucleosídico o nucleotídico se pueden administrar, por ejemplo, de 1 a 4 veces por día. La dosis exacta dependerá de la vía de administración y de la severidad del trastorno a tratar y se

sobrentiende que podría ser necesario realizar variaciones de rutina en relación a la dosificación dependiendo de la edad y peso del paciente, pudiendo necesitar los pacientes inmunocomprometidos una dosificación más elevada.

Las vacunas se administran en dosis múltiples en intervalos diferentes. Esto es habitualmente de 6 a 12 dosis bisemanalmente o mensualmente.

Los componentes preferidos en el envase farmacéutico, cuando se administran simultáneamente, están en forma de preparaciones separadas, por ejemplo, como una vacuna para cada brazo. Sin embargo, es posible considerar la administración simultánea mezclando los componentes antes de la administración. Los componentes se pueden administrar por vía entérica, tal como vía oral o parenteral (por ejemplo, intramuscular o más especialmente, intravenosa).

Los agentes antivirales de la invención se pueden formular como un comprimido preparado por medios convencionales. Las composiciones para uso oral, como comprimidos y cápsulas, se pueden preparar por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, como aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); agentes de carga (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato ácido calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o

sílices); disgregantes (por ejemplo, almidón de patata o almidón glicolato sódico); o un agente humectante (por ejemplo, lauril sulfato sódico). Los comprimidos se pueden recubrir mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tener la forma, por ejemplo, de soluciones, jarabes o suspensiones, o se pueden presentar como un producto seco para su reconstitución en agua o en otro vehículo apropiado antes de su uso. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra, ésteres oleaginosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido ascórbico). Las preparaciones también pueden contener sales tampón, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según se requiera.

Las preparaciones para administración oral se pueden formular apropiadamente para conseguir una liberación controlada de uno o ambos ingredientes activos.

Para la administración parenteral, las composiciones se pueden presentar en una forma apropiada para inyección en

bolo o como perfusión continuada. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en jeringas, ampollas o en envases multidosis, a las que se les ha añadido un conservante.

El agente antiviral activo puede tener forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos y puede contener agentes para formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

Para la administración rectal, los agentes antivirales activos se pueden formular como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases convencionales para supositorios como manteca de cacao u otros glicéridos.

Los agentes antivirales activos de la invención se pueden preparar según las técnicas convencionales bien conocidas en la industria farmacéutica. Así, por ejemplo, se puede mezclar lamivudina/penciclovir/famciclovir, si se desea, con excipientes apropiados. Los comprimidos, se pueden preparar, por ejemplo, por compresión directa de una mezcla de este tipo. Las cápsulas se pueden preparar rellenando con la mezcla, junto con excipientes apropiados, cápsulas de gelatina, utilizando una máquina de rellenar apropiada. Las

formas de liberación controlada para administración oral o rectal se pueden formular de manera convencional asociadas a formas de liberación controlada.

Los análogos nucleosídicos antivirus hepatitis B se pueden identificar mediante procedimientos estándar, tales como los ensayos que implican estudios in vitro en cultivos primarios de hepatocitos de pato infectados con el virus de la hepatitis B de pato (DHBV). Los cambios en los niveles de preS1 y/o ADN viral en los cultivos tratados con dichos análogos serán un indicativo de la actividad. Como alternativa, los análogos se pueden identificar por la capacidad para interferir con la acilación normal de los péptidos sintéticos que representan los aminoácidos N-terminales del DHBV o del virus de la hepatitis B en el hombre, marmota, roedores u otros animales.

EJEMPLOS

Estudio de la interacción farmacocinética entre la vacuna con el antígeno de superficie de la hepatitis B y la lamivudina en perros

Procedimientos

Se utilizó la siguiente composición de vacuna. El antígeno de superficie del HBV era equivalente al antígeno utilizado en la vacuna Engerix-B comercialmente disponible

™ (Smithkline Beechan Biologicals), con la excepción de que éste estaba liofilizado.

Ag liofilizado:

HBsAg	100 µg
Sacarosa	12,6 mg
NaCl	20,3 mM
NaH_2PO_4/Na_2HPO_4	1,35 mM

Sistema adyuvante:

emulsión "aceite en agua"	250 µl
-escualeno	10,7 mg
-DL α-tocoferol	11,9 mg
-monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80)	4,8 mg
monofosforil lípido A	100 µg
QS21	100 µg

Agua para inyectables	c.s.p. 0,5 ml
Na_2HPO_4	575 µg
KH_2PO_4	100 µg
KCl	100 µg
NaCl	4 mg

pH 6,8 ± 0,2

Se administró diariamente lamivudina (Zeffix™, Glaxo Wellcome) en forma de cápsula oral a tres perros macho y tres perras hembra en una dosis de 100 mg/perro/día durante 6 semanas. Los días 14, 28 y 42 se administró la vacuna HB/adyuvante, como se ha descrito anteriormente, mediante inyección intramuscular inmediatamente antes de la administración de la lamivudina. Se tomaron muestras de sangre con una predosificación de 0,5, 0,75, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 horas después de la administración de la dosis de lamivudina los días 7, 14, 28 y 42. El plasma separado se congeló a -20°C antes de enviarlo a Pharma Bio Research para el análisis de las concentraciones plasmáticas de lamivudina.

Se recogieron los sueros los días 0, 29 y 43 para la evaluación de los anticuerpos anti-HB.

RESULTADOS

Farmacocinética de la lamivudina

Se recogieron las muestras de sangre los días 7, 14, 28 y 42 de un estudio de toxicidad de 6 semanas con el fin de valorar la exposición sistémica de perros machos y hembra a la lamivudina después de la administración oral diaria de lamivudina en una dosis de 100 mg/perro/día y de la administración intramuscular de la vacuna para la HB los días 14, 28 y 42 inmediatamente antes de la administración de lamivudina. Las concentraciones plasmáticas de lamivudina en muestras tomadas hasta 24 horas después de la dosis fueron

medidas por Pharma Bio Research.

La media de las concentraciones plasmáticas máximas de lamivudina se produjeron 2 horas después de la administración de la dosis en todos los días de recogida de la muestra excepto las hembras del día 7, en la que la media de las concentraciones plasmáticas máximas de lamivudina se produjo 1 hora después de la administración de la dosis. El día 28, la media de las concentraciones plasmáticas máximas de lamivudina fueron inferiores que las de los valores del día 7, 14 y 42. Después del máximo, la media de las concentraciones plasmáticas de lamivudina disminuyó de forma aparentemente biexponencial.

La media de las concentraciones plasmáticas máximas (Cmax) de lamivudina y las áreas bajo las curvas de concentración plasmática de lamivudina-tiempo estimadas hasta 24 horas después de la administración de la dosis (AUC_{24}) los días 7, 14, 28 y 42 se resumen, figurando a continuación las desviaciones estándar entre paréntesis:

C_{max} *(ng/ml)*

Día 7		*Día 14*		*Día 28*		*Día 42*	
Machos	*Hembras*	*Machos*	*Hembras*	*Machos*	*Hembras*	*Machos*	*Hembras*
3045	*4290*	*3176*	*3555*	*2053*	*2542*	*3277*	*3287*
(1516)	*(3335)*	*(871)*	*(1901)*	*(515)*	*(1255)*	*(567)*	*(1256)*

AUC_{24} $(ng \cdot h/ml)$

Día 7		Día 14		Día 28		Día 42	
Machos	Hembras	Machos	Hembras	Machos	Hembras	Machos	Hembras
12541	11514	12858	13567	11629	8883	12585	11049
(2211)	(4324)	(3231)	(5957)	(2964)	(2534)	(1182)	(4334)

Los tiempos en los que se produjeron las concentraciones plasmáticas máximas (Tmax) en perros individualmente fueron por lo general de 2 horas y en el intervalo de 0,75 a 4 horas y parecían ser independientes de la administración de la vacuna para la HB.

Las concentraciones plasmáticas de lamivudina fueron cuantificables en los animales macho números 71 y 73 y en los animales hembra número 70 en todos los tiempos los días 7, 14, 28 y 42, por consiguiente, estos animales estuvieron continuamente expuestos a concentraciones cuantificables de lamivudina durante un intervalo de dosificación.

El porcentaje de exposición sistémica (Cmax) de los perros hembra a la lamivudina fue ligeramente superior que la de los perros macho. El grado de exposición sistémica (AUC_{24}) de los perros hembra a la lamivudina fue generalmente ligeramente inferior a la de los perros macho. Sin embargo, no existía evidencia significativamente estadística para

ninguna de las diferencias relacionadas con el sexo en la exposición sistémica ($p \geq 0,57$).

En los días 14, 28 y 42, el porcentaje (Cmax) y grado (AUC_{24}) de exposición sistémica de los perros a la lamivudina fueron generalmente similares a los de los valores del día 7. Sin embargo, los valores C_{max} en perros hembra en los días 14, 28 y 42 parecían ser inferiores que los del día 7. En general, no existía evidencia estadísticamente significativa para ninguno de los tiempos (día de toma de la muestra) de diferencias relacionadas en el porcentaje y grado de exposición sistémica ($p \geq 0,08$). Los valores medios de los porcentajes de acumulación, basados en los valores AUC24 se resumen a continuación:

	Porcentaje de acumulación	
	Machos	**Hembras**
Día 14/Día 7	1,0	1,2
Día 28/Día 7	0,9	0,8
Día 42/Día 7	1,0	1,0

La media de los porcentajes de acumulación era generalmente próxima o inferior al valor indicativo de que se había producido poca o ninguna acumulación de lamivudina después de la administración de la vacuna para la HB.

Las constantes de porcentajes terminales y las correspondientes hemividas de la lamivudina en los días 7, 14, 28 y 42 se presentan en las tablas 5-8. La constante del porcentaje terminal, que se pudo calcular y que oscilaba entre 0,3239 y 0,1364 horas^{-1}, correspondía a una hemivida terminal de lamivudina de entre 2,1 y 5,1 horas.

Serología

Metodología

La cuantificación del anticuerpo anti-HB se realizó mediante un ensayo ELISA utilizando HB (Hep 286) como antígeno de recubrimiento. Se utilizaron soluciones de antígeno y anticuerpo a razón de 100 µl por pocillo. Se diluyó el antígeno en una concentración final de 1 µg/ml en PBS y se adsorbió durante la noche a 4°C en las placas de microvaloración de 96 pocillos (Maxisorb Immuno-plate, Nunc, Dinamarca). Las placas se incubaron a continuación durante 1 hora y 30 minutos a 37°C con PBS que contenía leche en polvo desnatada (5%) y Tween 20 (0,1%). Se añadieron disoluciones de suero a la mitad (comenzando por una dilución 1/50 o 1/200) en PBS que contenía leche Gloria (0,5%) y Tween 20 (0,1%), a las placas recubiertas con HB y se incubaron durante 1 hora a 37°C. Las placas se lavaron cuatro veces con PBS con Tween 20 al 0,1%. Se añadió anti-IgG de perro conjugada con HRPO (Rockland, USA) diluida 1/40000 en tampón con leche en polvo desnatada (0,5%) y tampón Tween 20 (0,1%)

a cada uno de los pocillos y se incubó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después de una etapa de lavado, las placas se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente con una solución de tetrametilbencidina (TMB) (Biorad, USA) diluida a la mitad tampón citrato (0,1 M, pH=5,8). La reacción se detuvo con H_2SO_4 0,5 N y las placas se leyeron a 450/630 nm. Los títulos ELISA se expresaron como títulos en los puntos medios.

Resultados

Se midió la respuesta serológica anti-HB con un ensayo ELISA en los días 0, 29 y 43. Los títulos de los puntos medios se presentan en la siguiente tabla:

Punto medio de los títulos de anticuerpos anti-HB

Perro #	**Día 0**	**Día 29**	**Día 43**
69	25	679	7258
71	25	389	3780
73	25	705	6496
70	25	63	1027
72	25	176	3821
74	25	582	11482
Promedio	**25**	**383**	**5321**

El promedio de los títulos en el punto medio en los diferentes tiempos son respectivamente 25 el día 0 (arbitrariamente 1/2 de la primera dilución), 383 el día 29 y 5321 el día 43. Esto indica claramente la inducción de una respuesta inmune.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el porcentaje y grado de exposición sistémica de los perros a la lamivudina después de la administración oral repetida de lamivudina a unas dosis de 100 mg/perro/día parecía ser independiente de la administración de la vacuna para la HB los días 14, 28 y 42 o del estudio de interacción farmacocinético de 6 semanas. No existía evidencia de una diferencia en el porcentaje y grado de exposición sistémica a la lamivudina entre perros macho y hembra.

La administración de la farmacina parecía ser inmunogénica e indujo elevados niveles circulantes de anticuerpos anti-HB, validando así el uso del perro sabueso (Beagle) como una especie animal para este estudio de interacción farmacocinético.

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un envase farmacéutico que comprende como ingredientes activos (1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y (2) una vacuna para la profilaxis y/o el tratamiento de la infección con la hepatitis B, siendo los ingredientes activos para uso simultáneo o secuencial.

2. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de las infecciones de la hepatitis B.

3. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en la prevención de las infecciones de la hepatitis B.

4. Un envase farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente antiviral es un análogo nucleosídico.

5. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en penciclovir, famciclovir o lamivudina.

6. Un envase farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 3, en el que el agente antiviral es un análogo nucleotídico.

7. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 4 o la reivindicación 6, en el que el agente antiviral se selecciona entre el grupo que consiste en: ganciclovir, lobucavir, adefovir, ribavirina, BMS200.475, vidarabina o ARA-AMP.

8. Un envase farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agente antiviral es el interferón alfa.

9. Un envase farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la vacuna activa contra la hepatitis B contiene un antígeno de superficie de la hepatitis B.

10. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la vacuna activa contra la hepatitis B contiene el antígeno SL*.

11. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la vacuna activa contra la hepatitis B contiene el antígeno S de 226 aminoácidos.

12. Un envase farmacéutico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el cual la vacuna contiene un adyuvante.

13. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el adyuvante se selecciona entre el grupo de adyuvantes que consiste en: 3D-MPL, QS21, una mezcla de QS21 y colesterol, un oligonucleótido CpG, hidróxido

de aluminio, fosfato de aluminio, tocoferol y una emulsión "aceite en agua" o una combinación de dos o más de dichos adyuvantes.

14. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el adyuvante contiene 3D-MPL, QS21 y una emulsión "aceite en agua".

15. Un envase farmacéutico de acuerdo con la reivindicación 14, en el que la emulsión "aceite en agua" contiene escualeno, tocoferol y monooleato de polioxietilensorbitán (Tween 80).

16. Un procedimiento para el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible de padecer una infección por el virus de la hepatitis B, que comprende la administración a un paciente que lo necesite, simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, de un cantidad segura y eficaz de 1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y 2) una vacuna para la profilaxis y/o tratamiento de la infección con la hepatitis B.

17. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende el uso de un envase farmacéutico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

18. El uso de un compuesto antiviral en la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes ya estimulados con una vacuna para la hepatitis B y que

padecen la infección por el virus de la hepatitis B.

19. El uso de una vacuna para la hepatitis B en la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes ya estimulados con un compuesto antiviral y que padecen la infección por el virus de la hepatitis B.

NUEVO TRATAMIENTO

RESUMEN

Esta invención proporciona un envase farmacéutico que contiene como ingredientes activos (1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y (2) una vacuna para la profilaxis y/o tratamiento de la infección de la hepatitis B, siendo los ingredientes activos apropiados para uso simultáneo o secuencial. Los compuestos preferidos son un análogo nucleosídico como agente antiviral, junto con una vacuna para el virus de la hepatitis B, la cual comprende un antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

29

EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE *PATENTE DE INVENCION*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN:

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9900630.6

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: Enero 12,1999

(33) PAÍS: Gran Bretaña

(51) INT. CL.:

(71) SOLICITANTE:
SMITHKLINE BEECHMAN BIOLOGICAL s.a.

(72) INVENTOR/ES:
Gillian Frances Atkinson-Ronald James Boon
Pierre G Vandepapeliere-Martine Anne Cecile Wettendorff.

(74) APODERADO:
GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVO TRATAMIENTO

(57) RESUMEN:

1. Un envase farmacéutico que comprende como ingredientes activos (1) un agente antiviral activo contra el virus de la hepatitis B y (2) una vacuna para la profilaxis y/o el tratamiento de la infección con la hepatitis B, siendo los ingredientes activos para uso simultáneo o secuencial.

30
32

Folios: 31

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención	☑	**Modelo de Utilidad**	☐
☑ Nombre e identificación del solicitante			☐
☑ Nombre e identificación del inventor			☐
☑ Título o nombre de la invención			☐
☑ Descripción			☐
☑ Reivindicaciones			☐
☑ Resumen			☐
☑ Comprobante de pago			☐

COMPLETA INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha_____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00 - 001261.

Fecha: 13 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 12 de julio de 1996, del folio 86.459 al folio 86.464 del libro de Protocolo Nº 298, obra el poder Nº 16.769 conferido por SMITHKLINE BEECHAMAN BIOLOGICALS S.A.

domiciliado(a) en Rixensart - Bélgica

al doctor GERMAN CASTILLO GRAU y/o ADRIANA CASTILLO GIBSONE y/o LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir SI.

Revisado.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

32
34

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-01-13
480

EXPEDIENTE 00-001261

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [X]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
SI [X]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
SI [X]	**NO [ ]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 de 47 de enero del 2000).
SI [X]	**NO [ ]**	**EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo Cuarto del Convenio de París.
SI [ ]	**NO [X]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París).
SI [ ]	**NO [X]**	**NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. Cuarto - D 3o. del Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS JURÍDICOS

OBSERVACIONES JURÍDICAS CONVENIO DE PARÍS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud ulterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] NO [X]	Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
SI [ ] NO [X]	Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 13 de enero del 2000

EXAMINADOR JURÍDICO DE PATENTES

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

33

F(2000-02-21 430

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
1er EXAMEN DE FORMA

Radicación no 00001261.
Concepto Técnico no 297 Clasificación Internacional de Patentes A61K 39/29

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI ☑ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI ☑ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI ☑ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI ☐ NO ☑	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
SI ☑ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI ☑ NO ☐	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
SI ☑ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI ☐ NO ☑	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
SI ☑ NO ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
SI ☑ NO ☐	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
SI ☑ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☑ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI ☐ NO ☑	**CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☑ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., 21 de febrero/2000.

20206
EXAMINADOR TÉCNICO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO: 297
EXPEDIENTE: 00001261
IPC: A61K 39/29

Realizado el Primer Examen de Forma se hace la siguiente observación:

1. En general no es claro cual es el objeto que se desea proteger en el capítulo reivindicatorio de los folios 24 a 27. Un "envase", de acuerdo al Diccionario de la Lengua Española de la Real Academia Española, es un recipiente o vaso en que se conservan y transportan ciertos géneros. Dícese, por ejemplo, de los azogues y generalmente de los líquidos. Todo lo que envuelve o contiene artículos de comercio y otros efectos para conservarlos o transportarlos. Basándonos en esta definición de la palabra envase se conceptúa que el objeto de la solicitud no está definido puesto que dicho recipiente o vaso no ha sido caracterizado y no es posible establecer como es un recipiente mediante la información del contenido que va a llevar dicho recipiente. Siendo claro que la invención se refiere a dos sustancias para el tratamiento de la hepatitis se hace necesario que se reivindique como una composición farmacéutica que comprende una mezcla del agente (1) y una vacuna (2), si es que dichas sustancias se encuentran unidas para formar una sola composición, que sería la única manera en que estas sustancias, completamente diferentes, tendrían unidad de invención.

2. El título de la invención hace referencia a "nuevo tratamiento" lo cual no esta de acuerdo con el resumen y las reivindicaciones donde en ningún momento se menciona que el objeto que se desea proteger es un tratamiento. Teniendo en cuenta lo anterior, y con base en la modificación que se haga de al capítulo reivindicatorio cambie el título de manera que corresponda con las reivindicaciones de la solicitud.

3. El uso no es patentable en Colombia debido a que el artículo 1 de la Decisión 344 no lo menciona de manera explícita. Por consiguiente, se recomienda que la reivindicación 19 sea modificada para que el objeto de la reivindicación sea una composición ...según los cambios que se realicen para solucionar la observación citada en el numeral 1 de este concepto.

EXAMINADOR TÉCNICO Código # 202016	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	FECHA 2000-02-21

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

35
37

2000-68-08
430

EXPEDIENTE 00-001261

AUTO 0623

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor German Castillo Grau, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 07 MAR. 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 09 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia