

Brigard & Castro
Abogados

159
161

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00076603 00000003 Folios: 2 3692
Fecha (AMD): 2003-09-17 16:45:50 -56
Tramite : 002 POTENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION Colombia S.A.
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES n. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

AS: 83.297

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF.: Expediente No. 00 076.603 solicitud de Patente a nombre de
SIGMA –TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.

RAMIRO CASTRO DUQUE, vecino de Bogotá, portador de la tarjeta profesional No. 1003 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderado de la Sociedad SIGMA – TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A., según lo acredita el documento de poder presentado en la Secretaría General, de acuerdo con el Artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, me permito solicitar que se examine si la invención contenida en la solicitud en referencia es patentable.

De acuerdo con lo anterior, me permito anexar el recibo oficial de caja No. 03-58,710 por valor de \$335.000.

Señor Superintendente,



RAMIRO CASTRO DUQUE
C.C. No. 170.322 de Bogotá
Código 340
T.P. No.1003 del C.S.J.
Cra 7 No. 16-56 Piso 9

Septiembre 16, 2003
CHP/MEV/hs

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00076603 00000003

Folios: 2

Fecha (AMD): 2003-09-17 16:45:50

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 538 PETICION

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 58,710
FECHA : AGOSTO 20 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5053900	20/08/2003	560,000.00
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	5053901	20/08/2003	23,270,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		85 EXAMEN DE PATENTABILIDAD DE INVEN	335,000.00
		TOTAL :	\$ 335,000.00

SON: TRESCIENTOS TREINTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

163

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 00- 76603

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE **PATENTE DE INVENCION** FUE PUBLICADO
EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No **526**, DE FECHA **31 DE MARZO DE 2003**, EL
TERMINO HABIL SEÑALADO POR LA LEY EXPIRA EL **01 DE JULIO DE 2003**.

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____ NO **X**

164-162

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 23 de noviembre de 2005

Apoderado: Ramiro Castro Duque

Oficio: 00811269

ASUNTO

Radicación: 00-76603

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆ capítulo descriptivo, folios 5 a 29;
- ◆ capítulo reivindicatorio, folios 30 a 34;
- ◆ 1° examen de forma, folio 37;
- ◆ 2° examen de forma, folio 158;
- ◆ solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 42 a 149;
- ◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 161 a 162.

Objeto de la invención:

El título de la invención "USO DE L-CARNITINA Y SUS DERIVADOS DE ALCANOIL COMO AGENTES OSMOTICOS EN LAS SOLUCIONES PARA USO MÉDICO".

Es un nuevo uso de L-carnitina como agente osmótico.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/198

Reivindicaciones de uso

Las reivindicaciones 1 a 8 reclaman el uso, y de acuerdo con la legislación colombiana el uso que se reclama en la reivindicación 18 no se considera para

protección por patente, como se lee en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina"... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología..."; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14"... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de **productos o procedimientos** en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial." El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando **completamente** el artículo 19 este reza: " Se considerará que una **invención** (*léase producto o procedimiento*) es susceptible de aplicación industrial (*una característica de la invención*) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios." Esta diciendo que una invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: " Los productos o procedimientos (*o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente*) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial." Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, sí el compuesto, aparato, etc. o método ya esta dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se esta protegiendo el uso. Simplemente se dice que el producto o procedimiento ya esta dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no esta contemplada para permitir conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente.

Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

Evaluación de la Unidad de Invención:

Esta solicitud de patente comprende solamente una invención o un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que se integra un único concepto inventivo conforme al artículo 25 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

Para el presente caso la reivindicación 29 se refieren un recipiente para diálisis, que en primer lugar no esta definido como tal; en segundo lugar los recipientes son de otro ámbito tecnológico, en tercer lugar un recipiente no se puede reivindicar por su contenido, sino por su forma geométrica espacial particular y/o los materiales que los componen.

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizo la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solictud, de la cual se reivindica prioridad, 11-10-99. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró muchos documentos documentos solo se adjuntaran algunos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	US 4.237.167	Acyl-carnitina in a therapeutical method for treating chronic uraemic patients undergoing regular dialysis and liquid composition for use	02-dic-1980

		therein.	
D2	GB 2059262	Pharmaceutical composition for parenteral nutrition comprising L-carnitina or acyl L-carnitina	23-abr-1981
D3	US4.272.549	Therapeutical method for the treatment of chronic uraemic patients undergoing periodical dialysis and liquid composition for dialysis for use in such method.	09-jun-1981
D4	EP 0627161	Use de L-carnitina and alkanoyl L-carnitines	
D5	BE 639532		05-nov-1963
D6	WO 9907419	Dialysis solutions containing water soluble vitamins and nutrients	18-feb-1999

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”*

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art.16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica.” “El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Las reivindicaciones 9 a 26 de la solicitud en estudio reclaman como nuevo una solución (medicamento) caracterizado porque contiene como sustancia activa L-carnitina en forma libre, ester o derivado alcanoil y eventuales aditivos y/o excipientes.

Dado que el objeto de las reivindicaciones 1 a 26 son realmente el uso tácito del ~~L-carnitina~~ ^{L-carnitina} y sus sales porque realmente como una solución para diálisis, no está definida en características técnicas, o sea no está definido técnicamente, con las sustancias constitutivas inequívocamente, y tal como está definido el medicamento (solución) no es nuevo e inventivo "per se" ya que se refiere a medicamentos convencionales o de analogía conocidos universalmente (principio activo + excipientes) en el estado de la técnica, y su patentabilidad está ligada únicamente a la patentabilidad del principio activo. Ya que técnicamente como medicamento es lo convencional y tal como se dijo su patentabilidad solo reside en la novedad del ~~L-carnitina~~ ^{L-carnitina} y sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo que la solicitud describe es solamente un nuevo uso.

-Los documentos que solo se citaron D1 a D6, describen soluciones (medicamentos), que comprenden L-carnitina, sus ester acil, sus alcanoil derivados y además el L-Carnitina es un aminoácido que aunque se produce naturalmente en el cuerpo humano fue descubierto en 1.905. La L-Carnitina es un transportador natural del organismo humano, para favorecer el paso de los ácidos grasos al interior de la mitocondria, para favorecer el desprendimiento de energía.

L-carnitina, acil-carnitina, sus alcanoil derivados, al igual que los procesos de síntesis y los medicamentos que los comprenden, además de contener formas farmacéuticas específicas. Por lo cual se observa que la presente solicitud no tiene novedad en las reivindicaciones en referencia.

Respecto 28,

Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo. En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud **están** afectadas así:

Documento	Reivindicaiones	Requisito que afecta
D1	1 a 28	Novedad
D2	1 a 28	Novedad
D3	1 a 28	Novedad
D4	1 a 28	Novedad
D5	1 a 28	Novedad
D6	1 a 28	Novedad
D7	1 a 28	Novedad
D8	1 a 28	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
01 DIC. 2005

DI

170
168

United States Patent [19]

[11] **4,237,167**

Cavazza

Best Available Copy

[45]

Dec. 2, 1980

[54] **ACYL-CARNITINES IN A THERAPEUTICAL METHOD FOR TREATING CHRONIC URAEMIC PATIENTS UNDERGOING REGULAR DIALYSIS AND LIQUID COMPOSITION FOR USE THEREIN**

[76] **Inventor:** **Claudio Cavazza, 35, Via Marocco, 00144 Rome, Italy**

[21] **Appl. No.:** **39,233**

[22] **Filed:** **May 15, 1979**

[30] **Foreign Application Priority Data**
May 15, 1978 [IT] Italy 49355 A/78

[51] **Int. Cl.³ A61K 31/32**

[52] **U.S. Cl. 424/311; 424/312; 424/313; 424/314; 424/316**

[58] **Field of Search 424/311, 312, 313, 314, 424/316**

[56] **References Cited**
PUBLICATIONS

Lancet, Apr. 21, 1979, p. 882.
Chemical Abstracts, 86:137401b, (1977).
Chemical Abstracts, 83:73716m, (1975).
Chemical Abstracts, 82:166032l, (1975).

Primary Examiner—Leonard Schankman
Attorney, Agent, or Firm—Lester Horwitz

[57] **ABSTRACT**

A therapeutical method for treating uraemic patients in regular dialysis treatment (RDT) is disclosed, wherein an acyl-carnitine (typically acetyl-carnitine) is administered to the patients. The acyl-carnitine can be administered over the whole treatment period by the oral route exclusively. Alternatively, while oral administration is carried out in those days in which the patient is not subjected to the haemodialytic session, when the patient undergoes dialysis, the acyl-carnitine is administered by slow infusion, or an acyl-carnitine-containing dialyzing liquid is used. Furthermore, a suitable dialyzing solution is also disclosed.

10 Claims, 1 Drawing Figure

of acyl-carnitine by the intravenous route was effected by slow infusion during the haemodialytic session.

Therefore, the invention also includes a therapeutic method for treating chronic uraemic patients undergoing periodic haemodialysis, which comprises the following steps:

(1) during the days between one haemodialytic session and the next, orally administering to these patients from 3 to 6 g per day of acyl-carnitine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(2) on the days of the haemodialytic session, administering to these patients, during the haemodialytic session from 3 to 6 g of acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, by slow infusion.

On the days of haemodialytic session, acyl-carnitine may also be administered partly by the oral route and partly by slow infusion. In this case, the overall quantity of acyl-carnitine administered shall not exceed approximately 10 g.

"Slow infusion" stands for an infusion in which the solution comprising acyl-carnitine, or any of its pharmaceutically acceptable salts, is administered at the rate of 20 to 40 drops per minute.

The choice of a suitable solvent for acetyl-carnitine, in view of the intended intravenous administration, would be apparent to any one having ordinary skill in this art. Normally, an accurately sterilised saline solution is used.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

It was also surprisingly found that particularly favourable therapeutic results are achieved by a method in which acyl-carnitine was administered by the oral route to the patient under haemodialytic treatment only on those days during which the patient was not submitted to a dialytic session, while during the actual dialytic session, a dialyzing liquid containing acyl-carnitine was used.

Such preferred therapeutic method, according to the invention, for the treatment of chronic uraemic patients undergoing haemodialysis, comprises more particularly the following steps:

(1) on the days between one haemodialytic session and the next, orally administering by the oral route to these patients from 3 to 6 g per day of acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

(2) on the days of haemodialytic session, subjecting these patients to dialysis using, as dialyzing liquid, a solution containing a quantity of acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to make the molar concentration of acyl-carnitine in said solution at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

It was found that by operating in such a manner, it is possible to avoid the loss of plasma carnitine which otherwise takes place during a haemodialytic session, the concentration of plasma carnitine remaining practically unchanged during the dialytic session.

In this manner, it is possible to avoid the tissue carnitine depletion which is the long-term consequence of repeated losses of carnitine the patient undergoes during the successive dialytic sessions he is submitted to over a prolonged period of time.

Although for this purpose it is sufficient that the solution for the haemodialysis be equimolar in acyl-carnitine which respect to the plasma carnitine of the pa-

tient under dialytic treatment, it is preferable to use a slightly more concentrated solution.

In practice, the haemodialysis solution contains 50 to 100, preferably 60-80 μ moles/liter of acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salts.

An illustrative polysaline solution, ready for use in the dialytic treatment of chronic uraemic patients, comprises:

sodium ions	140-145 m Eq/l
potassium ions	0.8-1.2 m Eq/l
calcium ions	3.2-3.8 m Eq/l
magnesium ions	1.2-1.8 m Eq/l
chlorine ions	105-115 m Eq/l
acetic ions	35-40 m Eq/l
glucose	0.97-1.03 μ M/l
acyl-carnitine or pharmaceutically acceptable salt thereof	50-100

As is known in the haemodialytic technique, concentrated polysaline solutions are available commercially which when suitably diluted provide solutions ready for use.

In accordance with the invention, a concentrated polysaline solution for haemodialysis comprises a quantity of acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient, upon dilution of this solution, to give a diluted polysaline solution ready for use where the acyl-carnitine molar concentrations is at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

As an example—a concentrated polysaline solution, a liter of which diluted with 34 liters of distilled water gives a solution ready for use, has the following typical composition:

sodium chloride	210-215 g/l
sodium acetate trihydrate	178-182 g/l
magnesium chloride hexahydrate	4.8-5.5 g/l
calcium chloride hexahydrate	12.5-14 g/l
potassium chloride	2.5-2.7 g/l
anhydrous glucose	34-36 g/l
acyl-carnitine	1750-3500 μ M/l

CLINICAL STUDIES

Clinical test have been performed, submitting chronic uraemic patients to treatment according to the present invention. Some clinical cases are subsequently illustrated. A first group of patients (Group A: 5 patients) was treated with placebo for 30 days. A second group of patients (Group B: 5 patients) was treated with acetyl-carnitine for 30 days according to the wholly oral administration method.

The following tests were carried out on the patients of Group A and B (before and after treatment):

- (a) electrocardiogramme
- (b) maximal effort test with a cycloergometer
- (c) computerized Dynavit cycloergometer was used which provides the load (in watts) to which the patient must be submitted, based on body weight and age.

The trial was interrupted either for muscular exhaustion or for over-reaching of the cardiac frequency limits (> H.R.) (this parameter also established by the cycloergometer computer).

- (c) neuromuscular condition rate (NMCR)
- (d) electromyography (EMG)

172
170

Type	Cardiac diameters	
	prior to therapy	after
Longitudinal diameter	13.5	13.2
Basal diameter	10.8	10.5
Transversal diameter	12.5	12.5
Left ventricular chord	10.1	10.0
Left ventricular sagitta	1.8	1.8
Cardiothoracic index	46%	46%

CASE 4

A 24 year old male patient, diagnosed as suffering from chronic renal insufficiency due to chronic glomerulonephritis, underwent regular dialysis treatment (3 sessions per week of 4.5 hours each). Regular dialysis treatment commenced: Sept. 11, 1979. Acetyl-carnitine (3 g/day) was administered to the patient for 30 days.
ECG prior to therapy: bordering normal limits
ECG after therapy: bordering normal limits
Physical effort with 80 watt load
prior to therapy: 3 min 04 sec (muscular exhaustion)
after therapy: 4 min 12 sec (muscular exhaustion)
NMCR (neuromuscular conduction rate)
prior to therapy : 42 m/sec
after therapy: 44 m/sec
EMG (maximum effort)
prior to therapy: subinterferential
after therapy: interferential

Type	Cardiac diameter	
	prior to therapy	after
Longitudinal diameter	14.9	14.6
Basal diameter	12.5	12.0
Transversal diameter	15.5	14.9
Left ventricular chord	9.8	9.5
Left ventricular sagitta	2.1	2.1
Cardiothoracic index	52%	50%

CASE 5

A 51 year old male patient, diagnosed as suffering from chronic renal insufficiency due to gouty nephropathy, underwent regular dialysis treatment (3 sessions per week of 4 hours each). Regular dialysis treatment commenced: Dec. 12, 1977. Acetyl-carnitine (5 g/day) was administered to the patient for 30 days.
ECG prior to therapy: bordering normal limits
ECG after therapy: bordering normal limits
Physical effort with 70 watt load
prior to therapy: 2 min 03 sec (>HR)
after therapy: 4 min 20 sec (>HR)
NMCR (neuromuscular conduction rate)
prior to therapy: 50 m/sec
after therapy: 50 m/sec
EMG (maximum effort)
prior to therapy: subinterferential
after therapy: interferential

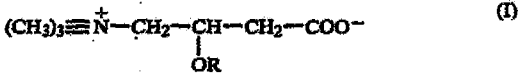
Type	Cardiac diameters	
	prior to therapy	after
Longitudinal diameter	14.6	14.4

-continued-

Type	Cardiac diameters	
	prior to therapy	after
Basal diameter	11.0	11.0
Transversal diameter	13.9	13.6
Left ventricular chord	7.7	7.6
Left ventricular sagitta	1.7	1.7
Cardiothoracic index	47%	46%

What is claimed is:

1. A therapeutical method for treating chronic uraemic patients under regular dialysis treatment, which comprises orally administering to said patients, both on the days of the haemodialysis sessions and on the days between one session and the next one, from 3 to 6 grams/day of an acyl-carnitine of general formula



wherein R represents acetyl, propionyl, butyryl, hydroxy butyryl, hexanoyl, octanoyl, decanoyl, palmitoyl, stearoyl, acetoacetyl, succinyl, isovaleryl and crotonyl or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A therapeutical method for treating chronic uraemic patients under regular dialysis treatment which comprises the following steps:

- (1) on the days between one haemodialytic session and the next one, orally administering to said patients from 3 to 6 grams/day of an acyl-carnitine of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (2) on the days of the haemodialytic session, administering to said patients, during the haemodialytic session, from 3 to 6 grams of an acyl-carnitine of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, by slow infusion.

3. A therapeutical method for treating chronic uraemic patients under regular dialysis treatment, which comprises the following steps:

- (1) on the days between one haemodialytic session and the next one, orally administering to said patients from 3 to 6 grams day of an acyl-carnitine of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof;
- (2) on the days of the haemodialytic session, submitting said patients to dialysis using as dialyzing liquid a dialytic solution comprising an amount of said acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof sufficient to make the molar concentration of said acyl-carnitine in said solution at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

4. The therapeutic method of claim 3, wherein said dialytic solution is equimolar in said acyl-carnitine with respect to the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

5. The therapeutic method of claim 3, wherein said dialytic solution comprises from 50 to 100μ moles/liter of said acyl-carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A concentrated, polysaline solution for haemodialysis which comprises an amount of an acyl-carnitine of claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof sufficient, upon dilution of said concentrated solution, to give a diluted, ready-for-use polysaline solution

D2

123
121

(12) **UK Patent Application** (19) **GB** (11) **2 059 262** **A**

(21) Application No 8031846
(22) Date of filing 1 Oct 1980
(30) Priority data
(31) 50467
(32) 5 Oct 1979
(33) Italy (IT)
(43) Application published
23 Apr 1981
(51) INT CL³
A61K 31/205 31/70
(52) Domestic classification
A5B 180 200 201 20X
20Y 230 23Y 38Y 394 401
402 403 40Y 411 413 41Y J
(56) Documents cited
None
(58) Field of search
A5B
(71) Applicants
Sigma-Tau Industrie
Farmaceutiche Riunite
S.p.A.,
47 Viale Shakespeare,
00144 Rome, Italy
(72) Inventor
Claudio Cavazza
(74) Agents
Boult Wade & Tennant,
27 Fumival Street,
London, EC4A 1PQ

(54) **Pharmaceutical composition for
parenteral nutrition comprising
L-carnitine or acyl L-carnitines**

(57) A solution for parenteral nutrition
contains glucose and L-carnitine or an
acyl derivative thereof wherein the acyl
group contains 2-6 carbon atoms, or a
physiologically acceptable salt, ester or
amide thereof. The solution may also
contain amino-acids or protein
hydrolysate.

proposed to add carnitine to a glucose solution in combination, however, with a lipid type substrate. In fact, M. Reynier, B. Broussolle, J. Drouet, B. Danoy and H. Laborit, in "Effets comparés de perfusion de glucose seule et de glucose associé au 4 - hydroxybutyrate de sodium avec ou sans carnitine sur la survie du lapin soumis au jeûne", *Revue Agresologic*, 3(5), 711-719, (1962) describe a study on the survival of rabbits subjected to water fasting, parenterally fed either with glucose solution alone, or with sodium 4 - hydroxybutyrate - added glucose solution as the lipid substrate, or with lipid substrate + carnitine-added glucose solution.

The authors report that the rabbits fed with the glucose + lipid substrate + carnitine solution survive longer than those fed with glucose + lipid substrate solution and even longer than those fed with the glucose solution alone.

It is important to note that R. Reynier et al. emphasize the positive effect of carnitine when combined with glucose and 4 - hydroxybutyrate on nitrogen metabolism, ignoring the possibility of utilizing the glucose solution with the sole addition of carnitine, that is without the lipid substrate; they omitted to investigate the effect of carnitine on insulin secretion provoked by glucose administration. In addition they used the racemic form of carnitine in their study and did not consider the possibility of being able to achieve different effects according to whether the racemic form or the two separated optical isomers are used. It is in fact known that carnitine presents an asymmetrical centre and therefore occurs in the two D and L stereoisomer forms.

It has now been surprisingly found, and constitutes the basis of the present invention, that the presence in a glucose solution for parenteral nutrition of either L-carnitine or an acyl - L - carnitine wherein the acyl radical contains 2-6 carbon atoms, or the pharmaceutically acceptable salts, esters and amides thereof, determines a series of therapeutically advantageous effects, in no way inferable either by the prior art or in particular by the mentioned article by M. Reynier et al. In the pursuance of the present description L-carnitine alone will be referred to for the sake of simplicity, meaning however all the above compounds thereof.

It is essential to note that such therapeutically advantageous effects are determined by the fact that carnitine is L-carnitine, and not D-carnitine or the racemic form (D,L) utilized by the above authors.

It must be well understood that it has been discovered that the D-form is not just inactive compared to the L-form, that is it does not act as a simple "diluent" of the active L-form, but rather antagonizes the therapeutically advantageous effects of L-carnitine, at least partially nullifying them.

More particularly it has been surprisingly found that the presence of L-carnitine in a glucose solution determines the following effects:

a) Increased tissue utilization of glucose and, therefore, reduced glycaemia and decreased glucose level in the peripheral blood.

b) Disappearance of excessive insulin secretion which would occur in the absence of L-carnitine when administering an equal amount of glucose.

c) Increased protein synthesis and glycogen-synthesis and therefore rapid replenishment of the body's energy reserves.

It is evident from the above effects (a) and (b) that it is possible, in the presence of L-carnitine, to utilize solutions with a high content (10%, 20%, 30%) of glucose without any risk to the patient, while it results from effect (c) that not only the amount is improved from the caloric point of view of what is administered to the patient but also the quality of the administration.

Therefore, the object of the present invention is constituted by a pharmaceutical composition administrable parenterally for the nutrition of patients who cannot be fed via the enteral route comprising: a nutritionally effective amount of glucose; an amount of either L-carnitine or acyl-L-carnitine wherein the acyl group has 2-6 carbon atoms, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide thereof, sufficient to increase glucose utilization, and to simultaneously avoid excessive insulin secretion in said patients; and a pharmaceutically acceptable liquid excipient.

A preferred embodiment of the composition according to the invention comprises:

glucose	50-100g/l
L-carnitine, acyl-L-carnitine wherein the acyl radical has 2-6 carbon atoms or the pharmaceutically acceptable salt, ester or amide thereof	1-10g/l
distilled water	balance to 1 litre

Among the acyl groups, acetyl, propionyl, pyruvyl, butyryl, hydroxybutyryl and hexanoyl are preferred. Acetyl and pyruvyl are particularly preferred.

As already mentioned the carnitine content is L-carnitine or a related compound in the substantial absence of the corresponding D-isomer.

The term in the substantial absence of the corresponding D-isomer as used herein includes not only the case where the component of the composition constituted by carnitine is substantially pure L-carnitine, that is disregarding possible impurities or traces of D-carnitine, but also where the carnitine is prevalently L-carnitine, that is clearly exceeding the amount of D-carnitine, for instance by an L:D ratio of 95:5.

The invention includes a parenterally administrable pharmaceutical composition comprising glucose and L-carnitine or acyl-L-carnitine wherein the acyl radical has 2-6 carbon atoms, or a pharmaceutically acceptable salt, ester or amide thereof, in the substantial absence of the corresponding D-isomer.

According to another composition embodiment of the invention, the composition will comprise an amino-acid complex. The amount of the amino-acid complex will generally be comprised between 25 g/l and 70 g/l.

Amino-acid compositions and protein hydrolysates as source of amino-acids, suitable for parenteral nutrition are well known to those skilled in this art. Commercially available amino-acid-containing compositions for intravenous hyperalimentation are disclosed, for instance, in "Total parenteral nutrition" by Parshotam L. Madam, Devendra K. Madam

174 A2

D3

175
123

United States Patent [19]

Cavazza

[11] **4,272,549**

[45] **Jun. 9, 1981**

[54] **THERAPEUTICAL METHOD FOR THE TREATMENT OF CHRONIC URAEMIC PATIENTS UNDERGOING PERIODICAL HAEMODIALYSIS AND LIQUID COMPOSITION FOR DIALYSIS FOR USE IN SUCH A METHOD**

[76] **Inventor:** Claudio Cavazza, 35, Via Marocco, 00144 Rome, Italy

[21] **Appl. No.:** 38,734.

[22] **Filed:** May 14, 1979

[30] **Foreign Application Priority Data**

May 15, 1978 [IT] Italy 49355 A/78

[51] **Int. Cl.** A61K 31/205

[52] **U.S. Cl.** 424/316

[58] **Field of Search** 424/316

[56] **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

3,822,344	7/1974	Corker	424/316
3,830,931	8/1974	De Felice	424/316
3,968,241	7/1976	De Felice	424/319

OTHER PUBLICATIONS

Chem. Abst. 79, 134706z (1973)-Oram et al.

Fritz et al.: Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 54, 1226 (1965).

Böhmer et al.: Clinica Chimica Acta. 57, 55 (1971).

Chen et al.: Clin. Chem. 23(2) 278 (1977).

Seccombe et al.: Biochim. Biophys. Acta. 528 483 (1978).

Bartel et al.: Fed. Proc. 37 445, Abs. 1239 (1978).

Böhmer et al.: Lancet 1978, 126.

Bizzi et al.: Biomedicine, 29 183 (1978).

Bizzi et al.: Lancet 1979, 882.

Primary Examiner—Douglas W. Robinson

Attorney, Agent, or Firm—Jacobs & Jacobs

[57] **ABSTRACT**

A therapeutical method for treating uraemic patients in regular dialysis treatment (RDT) is disclosed, wherein carnitine is administered to the patients. Carnitine can be administered over the whole treatment period by the oral route exclusively. Alternatively, while oral administration is carried out only in those days in which the patient is not subjected to dialysis, when the patient undergoes dialysis, a carnitine-containing dialyzing liquid is used. Furthermore, a suitable dialyzing solution is also disclosed.

12 Claims, No Drawings

176
174

Surprisingly, it has also been found that in some cases, if the administration of carnitine by the intravenous route in chronic uraemic patients is not carried out following the operating conditions which will be later described, the deep feeling of asthenia presented by such uraemic patients may be aggravated instead of alleviated. In some cases the occurrence of synaptic blockage has been noted, for the removal of which it has been necessary to administer prostigmine.

It was however found that the uraemic patient undergoing periodic haemodialytic treatment did not experience any discomfort and did not show any signs of asthenia when the administration by the intravenous route was effected by slow infusion during the haemodialytic session.

According to the invention the therapeutic method for treating chronic uraemic patients undergoing periodic haemodialysis, also includes therefore the following steps:

- (1) during the days between one haemodialytic session and the next, administration to these patients of 3 to 6 g per day of carnitine, or any of its pharmaceutically acceptable salts, by the oral route;
- (2) on the days of the haemodialytic session, administration to these patients, during the haemodialytic session, of 3 to 6 g of carnitine or any of its pharmaceutically acceptable salts, by slow infusion.

One the days of haemodialytic session, carnitine may also be administered partly by the oral route and partly by slow infusion. In this case, the overall quantity of carnitine administered shall not exceed approximately 10 g.

"Slow infusion" stands for an infusion in which the solution containing carnitine, or any of its pharmaceutically acceptable salts, is administered at the rate of 20 to 40 drops per minute.

The choice of a suitable solvent for carnitine, in view of the intended intravenous administration, would be evident for the expert. Normally, an accurately sterilised saline solution is used.

DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENT

It was also surprisingly found that particularly favourable therapeutic results were achieved by a method in which carnitine was administered by the oral route to the patient under haemodialytic treatment only on those days during which the patient was not submitted to a dialytic session, while during the actual dialytic session, a dialyzing liquid containing carnitine was used.

Such preferred therapeutic method, according to the invention, for the treatment of chronic uraemic patients undergoing haemodialysis, includes more particularly the following steps:

- (1) on the days between one haemodialytic session and the next, administration by the oral route to these patients of 3 to 6 g per day of carnitine or any of its pharmaceutically acceptable salts;
- (2) on the days of haemodialytic session, submission of these patients to dialysis using, as dialyzing liquid, a solution containing a quantity of carnitine or of any of its pharmaceutically acceptable salts, sufficient to make a molar concentration of carnitine in the said solution at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

It was found that by operating in such a manner, it is possible to avoid the loss of plasma carnitine which otherwise takes place during a haemodialytic session,

the concentration of plasma carnitine remaining practically unchanged during the dialytic session.

In this manner, it is possible to avoid the tissue carnitine depletion which is the long-term consequence of repeated losses of carnitine the patient undergoes during the successive dialytic sessions he is submitted to over a prolonged period of time.

Although for this purpose it is sufficient that the solution for the haemodialysis be equimolar in carnitine which respect to the blood of the patient under dialytic treatment, it is preferable to operate with a slightly more concentrated solution.

In practice, the haemodialysis solution contains 50 to 100, preferably 60-80 μ moles/liter of carnitine or of any of its pharmaceutically acceptable salts.

A polysaline solution, ready for use in the dialytic treatment of chronic uraemic patients, contains:

sodium ions	140-145 m Eq/l
potassium ions	0.8-1.2 m Eq/l
calcium ions	3.2-3.8 m Eq/l
magnesium ions	1.2-1.8 m Eq/l
chlorine ions	105-115 m Eq/l
acetic ions	35-40 m Eq/l
glucose	0.97-1.03 m Eq/l
carnitine	50-100 μ M/l

As is known in the haemodialytic technique, concentrated polysaline solutions are available commercially which when suitably diluted provide solutions ready for use.

In accordance with the invention, a concentrated polysaline solution for haemodialysis includes a quantity of carnitine or of any of its pharmaceutically acceptable salts, sufficient, upon dilution of this solution, to give a dilute polysaline solution ready for use where the carnitine molar concentrations is at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

As an example—a concentrated polysaline solution, a liter of which diluted with 34 liters of distilled water gives a solution ready for use, has the following typical composition:

sodium chloride	210-215 g/l
sodium acetate trihydrate	178-182 g/l
magnesium chloride hexahydrate	4.8-5.5 g/l
calcium chloride hexahydrate	12.5-14 g/l
potassium chloride	2.5-2.7 g/l
anhydrous glucose	34-36 g/l
carnitine	1750-3500 μ M/l

Clinical tests have been performed, submitting chronic uraemic patients to carnitine treatment according to the present invention. Some clinical cases are subsequently illustrated. A first group of patients (Group A: 5 patients) was treated with placebo for 30 days. A second group of patients (Group B: 5 patients) was treated with carnitine for 30 days according to the wholly oral administration method.

A third group of patients (Group C: 4 patients) was treated with carnitine alternating the oral administration on the days in which the patients were not submitted to dialysis, with a haemodialytic treatment where carnitine was present in the dialysis liquid.

Finally a fourth group of patients (Group D: 8 patients) was treated with carnitine alternating the oral administration, in the days in which they were not sub-

177
177
175

11

on the days of dialysis: 2 g by the oral route 2 hours prior to dialysis; 6 g by slow infusion for 1 hour, 1 hour before dialysis termination; 2 g by the oral route, 4 hours after dialysis termination;

during the following days: 2 g by the oral route 3 times per day.

Another group of eight patients also under haemodialysis and received no therapy.

At established times plasma levels of total carnitine and F.F.A. were measured.

The results are reported in Table 2 and clearly indicate that the carnitine treatment maintains an equilibrium in the values of both parameters.

A remarkable improvement in cardiac function was also observed, showing an obvious reduction and in some cases the disappearance, of rhythm disturbances. Absence of post-dialysis asthenia.

12

7. The method according to claim 1 wherein from 3 to 6 grams of carnitine or an equivalent amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof is orally administered to said patients on days between haemodialysis from 3 to 6 grams of carnitine/day or an equivalent amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A polysaline dialytic solution for use in the dialysis of chronic uraemic patients which contains, per liter of solution, from 140 to 145 mEq of sodium ions, from 0.8 to 1.2 mEq of potassium ions, from 3.2 to 3.8 mEq of calcium ions, from 1.2 to 1.8 mEq of magnesium ions, from 35 to 40 mEq of chloride ions, from 0.95 to 1.05 mEq of glucose and from 50 to 100 μ moles of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

9. In a polysaline haemodialysis solution concentrate the improvement which consists of an amount of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof suffi-

TABLE 2

	Effect of carnitine administration by slow infusion on the plasma carnitine and FFA levels. N = 8 cases.			
	Placebo	Carnitine	Placebo	Carnitine
	Carnitine μ M		FFA μ Eq/l	
6 hours before haemodialysis	103.4 $\pm$ 12.4	98.5 $\pm$ 12.3	0.35 $\pm$ 0.064	0.37 $\pm$ 0.071
at the beginning of session	98.5 $\pm$ 12.4	120.5 $\pm$ 15.4	0.34 $\pm$ 0.064	0.36 $\pm$ 0.080
2 hours after beginning of session	34.3 $\pm$ 8	90.4 $\pm$ 6	0.84 $\pm$ 0.072	0.38 $\pm$ 0.075
at the end of session	16.5 $\pm$ 6	88.3 $\pm$ 10	1.58 $\pm$ 0.080	0.40 $\pm$ 0.063
4 hours after the end of session	40.3 $\pm$ 12	82.4 $\pm$ 9	1.52 $\pm$ 0.066	0.45 $\pm$ 0.057
24 hours after the end of session	65.4 $\pm$ 15	95.2 $\pm$ 12	0.85 $\pm$ 0.058	0.40 $\pm$ 0.093
48 hours after the end of session	75.5 $\pm$ 14	99.4 $\pm$ 15	0.40 $\pm$ 0.063	0.38 $\pm$ 0.066

What is claimed is:

1. A method for alleviating asthenia and muscle weakness in a chronic uraemic patient under regular dialysis treatment, which comprises submitting said patient to dialysis with a polysaline dialytic solution which contains a quantity of carnitine, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, sufficient to render the molar concentration of carnitine in said solution at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

2. The method according to claim 1 wherein the concentration of carnitine in said dialytic solution is substantially equimolar to the concentration of carnitine in the plasma of said patient.

3. The method according to claim 1 wherein the concentration of carnitine in said dialytic solution is from 50 mole to 100 μ mole per liter of solution.

4. The method according to claim 1 wherein there is administered to said uraemic patient on the day of said haemodialysis from 3 to 6 grams of carnitine or an equivalent amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The method according to claim 4 wherein said carnitine is administered orally.

6. The method according to claim 4 wherein said carnitine is administered by slow infusion.

cient, upon dilution of said concentrate to produce a ready-for-use polysaline haemodialysis solution, with a carnitine molar concentration at least equal to the molar concentration of the plasma carnitine of the patient under dialytic treatment.

10. The concentrate according to claim 9 wherein the amount of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is sufficient, upon said dilution, to yield a concentration of carnitine equimolar to that in the blood of the patient under dialytic treatment.

11. The concentrate according to claim 9 wherein the amount of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof is sufficient, upon said dilution, to yield a carnitine concentration of from 50 to 100 μ moles/liter.

12. The concentrated solution of claim 11, comprising:

sodium chloride	210-215 g/l
sodium acetate trihydrate	178-182 g/l
magnesium chloride hexahydrate	4.8-5.5 g/l
calcium chloride hexahydrate	12.5-14 g/l
potassium chloride	2.5-2.7 g/l
anhydrous glucose	34-36 g/l
carnitine or pharmaceutically acceptable salt thereof	1750-3500 μ moles/l

* * * * *



178
176

①⑫

EUROPEAN PATENT APPLICATION

D4

②① Application number : **94830254.2**

⑤① Int. Cl.⁵ : **A01N 1/02, A61K 35/14**

②② Date of filing : **26.05.94**

③① Priority : **02.06.93 IT RM930364**

④③ Date of publication of application :
07.12.94 Bulletin 94/49

⑥④ Designated Contracting States :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

⑦① Applicant : **Sigma-Tau Industrie
Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
I-00144 Roma (IT)**

⑦② Inventor : **Arduini, Arduino
74, Strada Provinciale S. Silvestro
I-65100 Pescara (IT)**

⑦④ Representative : **Fassi, Aldo
c/o Sigma-Tau
Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.,
Viale Shakespeare 47
I-00144 Rome (IT)**

⑤④ Use of L-carnitine and alkanoyl L-carnitines in the storage of blood for transfusions and stabilizing solutions containing them.

⑤⑦ Stabilizing solutions for the storage of blood for transfusions comprising L-carnitine, alkanoyl L-carnitines or their pharmacologically acceptable salts are described.

EP 0 627 161 A1

The present invention consists in a new non-therapeutic use of L-carnitine, alkanoyl L-carnitines and their pharmacologically acceptable salts as preservative agents for blood for transfusions.

The present invention also consists in new stabilizing solutions for the storage of blood containing L-carnitine, alkanoyl L-carnitines or their pharmacologically acceptable salts.

5 What is meant by alkanoyl L-carnitines are acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl and isovaleryl L-carnitine. Hereinafter, for reasons of simplicity, we shall refer only to L-carnitine, in the understanding, however, that the description also applies to the above-mentioned alkanoyl L-carnitines and their pharmacologically acceptable salts.

10 As is well known, L-carnitine is necessary for the translocation of fatty acids within the mitochondria where beta-oxidation takes place.

Various uses of L-carnitine are known, but all of these are of a therapeutic nature. For instance, L-carnitine is used in the cardiovascular field for the treatment of acute and chronic myocardial ischaemia, angina pectoris, heart failure and cardiac arrhythmias.

15 In the nephrological field, L-carnitine is administered to chronic uraemics undergoing regular haemodialytic treatment to combat myasthenia and the onset of muscular cramps.

Other therapeutic uses have to do with the normalization of the HDL:LDL+VLDL ratio and total parenteral nutrition. There is, however, no relationship between the known therapeutic uses of L-carnitine mentioned previously and the use envisaged in the present invention.

20 It is well known that the essential factors for good storage of blood in the liquid state are the temperature and the composition of the stabilizing solution.

The temperature must be such as to allow a reduction of the metabolic activity of the erythrocytes without damaging them. The optimal temperature is $4^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

The stabilizing solutions must be able to make the blood unclottable, to reduce the glycolytic activity of the red blood cells and, at the same time, permit such activity by providing an adequate substrate.

25 The efficacy of a stabilizing solution is assessed by observing both the alterations arising in the erythrocytes in vitro and their survival in vivo, after variable periods of storage at optimal temperature.

The alterations to the erythrocytes in vitro can be checked by evaluating the amount of haemoglobin released by the erythrocytes, their osmotic and mechanical fragility, the changes in their shape and volume and the chemical changes they undergo.

30 The stabilizing solutions used to date do not allow good storage of blood for more than 14 to 21 days.

For instance, if the blood is collected in ACD (citric acid-sodium citrate- dextrose), one of the most widely used stabilizing solutions in the past, and transfused after 14 or 21 days of storage, the in-vivo survival rates of erythrocytes 24 h after transfusion are 90 and 80%, respectively; it is also well known that red blood cells that remain in circulation 24 h after transfusion have a survival rate equal to that of fresh blood.

35 During storage, erythrocytes undergo alterations with formation of spherocytes and burr cells. The erythrocytes swell and lose potassium and haemoglobin, which then increases in the plasma. At the same time there is a reduction in 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycerate) and thus an increase in the affinity of haemoglobin for oxygen, which is released to tissues in smaller amounts.

40 The alterations of erythrocytes stored in ACD may be at least partly corrected by adding phosphate to the stabilizing solution. Thus CPD (citrate-phosphate-dextrose) solutions have come to be used for the storage of blood and are now the ones most commonly employed. The addition of phosphate gives rise to the maintenance of a higher level of 2,3-DPG and thus a lower affinity of haemoglobin for oxygen. However, the in-vivo survival of erythrocytes stored in CPD is little better, if not indeed identical to that of erythrocytes stored in ACD.

45 It has now been found that the addition of L-carnitine or of one of its pharmacologically acceptable salts to the usual stabilizing solutions for the storage of blood for transfusions has the effect of dramatically improving in-vitro survival of erythrocytes and of reducing the formation of spherocytes and burr cells and the loss of haemoglobin in the plasma. As a result of these beneficial effects, the period of good storage of blood for transfusion purposes is more than doubled compared to traditional solutions.

50 Thus, the invention described herein consists in the use of L-carnitine and its pharmacologically acceptable salts for the production of stabilizing solutions for the storage of blood for transfusions.

Viewed from a different angle, the invention also consists in stabilizing solutions for the storage of blood for transfusion characterized by the fact that they contain L-carnitine or one of its pharmacologically acceptable salts.

55 What is meant by pharmacologically acceptable salts of L-carnitine, apart from the L-carnitine internal salt, is any L-carnitine salt with an acid which does not give rise to unwanted side effects. These acids are well known to pharmacologists and to experts in pharmacy.

Non-exclusive examples of such salts are chloride, bromide, orotate, aspartic acid, acid citrate, acid phos-

180
178

phate, fumarate and acid fumarate, maleate and acid maleate, acid oxalate, acid sulphate, glucose phosphate, tartrate and acid tartrate.

These solutions are characterized by the fact that they contain 0.5-10.0 mM/L, and preferably 4-6 mM/L of L-carnitine or an equivalent amount of one of its pharmacologically acceptable salts.

5 An example of a stabilizing solution according to the invention is composed of:

Glucose	80-120 mM/L
Mannitol	40-60 mM/L
K ₂ HPO ₄	24-28 mM/L
KH ₂ PO ₄	12-16 mM/L
10 Potassium citrate	15-20 mM/L
L-carnitine, internal salt	4-6 mM/L

The efficacy of L-carnitine in the use envisaged in this invention is verified by numerous studies, one of which is reported here below with reference to the attached diagrams, where:

- 15 Fig. 1 is a graph representing the osmotic fragility of erythrocytes as a function of storage time (expressed in weeks);
- Fig. 2 is a graph representing the haemoglobin concentration (in mg/dL) in the storage medium as a function of storage time (expressed in weeks);
- Fig. 3. is a graph representing the percentage of burr cells in the storage medium as a function of storage time (expressed in weeks).

20 Admitted to this study were volunteers who were habitual blood donors and who were perfectly healthy at the time the blood samples were taken. The blood samples were collected in special quadruple bags normally used for blood storage (Baxter, Fenwal Division, La Chatre, France) containing CPDA-1 (CPDA-1 composition: 110 mM glucose; 55 mM mannitol; 25.8 mM K₂HPO₄; 14.7 mM KH₂PO₄; 17.9 mM potassium citrate), an iso-osmolar fluid commonly used for the storage of blood at 5°C. The blood was poured into the above-mentioned

25 bags by means of a centrifuge which allowed the formed elements of the haematic mass to be separated from the erythrocytes. In addition to the above-mentioned CPDA-1, some of the bags contained L-carnitine, which was always introduced under conditions of maximum sterility. The ratio of the volume of the storage fluid to the volume of the erythrocytes was close to 1:1. The bags were then placed in refrigerators at a constant temperature of 5°C.

30 In the course of storage, aliquots of erythrocytes were collected at weekly intervals for the purposes of conducting a number of microscopic and biochemical examinations. The erythrocyte suspension was immediately examined under a phase-contrast microscope to estimate the percentage content of burr cells, which are pathological erythrocytes with a star-type morphology. Later, the erythrocyte suspension was centrifuged, and the buffy coat was used to determine the haemoglobin content according to a method involving the derivatization of the latter to cyano-methaemoglobin (International Committee for Standardization in Haematology, S. Clin. Pathol. (1978), 31:139-145). The haemoglobin content measured is an indicator of the degree of haemolysis the erythrocyte undergoes in the course of storage in the bags. Lastly, erythrocyte osmotic fragility was evaluated according to the method of Dacie and Lewis (Dacie J.V. and Lewis S.M., Practical Haematology. New York: Churchill Livingstone, 1984: 152-6). The osmotic fragility was calculated as the amount of sodium

35 chloride necessary (in mM/L) to obtain 50% haemolysis.

40

Claims

- 45 1. Use of L-carnitine, alkanoyl L-carnitine and their pharmacologically acceptable salts for the production of stabilizing solutions for the storage of blood for transfusions.
2. Use as per claim 1, in which the alkanoyl L-carnitine is chosen from among acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl and isovaleryl L-carnitine.
- 50 3. Stabilizing solution for the storage of blood for transfusions characterized by the fact that it contains L-carnitine or an alkanoyl L-carnitine or their pharmacologically acceptable salts.
4. Stabilizing solution as per claim 3, in which the alkanoyl L-carnitine is chosen from among acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl and isovaleryl L-carnitine.
- 55 5. Solution as per claim 3, characterized by the fact that it contains 0.5-10.0 mM/L, and preferable 4-6 mM/L, of L-carnitine or of an alkanoyl L-carnitine or one of its pharmacologically acceptable salts.

18/179

6. Solution as per claim 5, characterized by the following composition:
- | | |
|---------------------------------|-------------|
| Glucose | 80-120 mM/L |
| Mannitol | 40-60 mM/L |
| K ₂ HPO ₄ | 24-28 mM/L |
| KH ₂ PO ₄ | 12-16 mM/L |
| Potassium citrate | 15-20 mM/L |
| L-carnitine, internal salt | 4-6 mM/L |

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

182
180

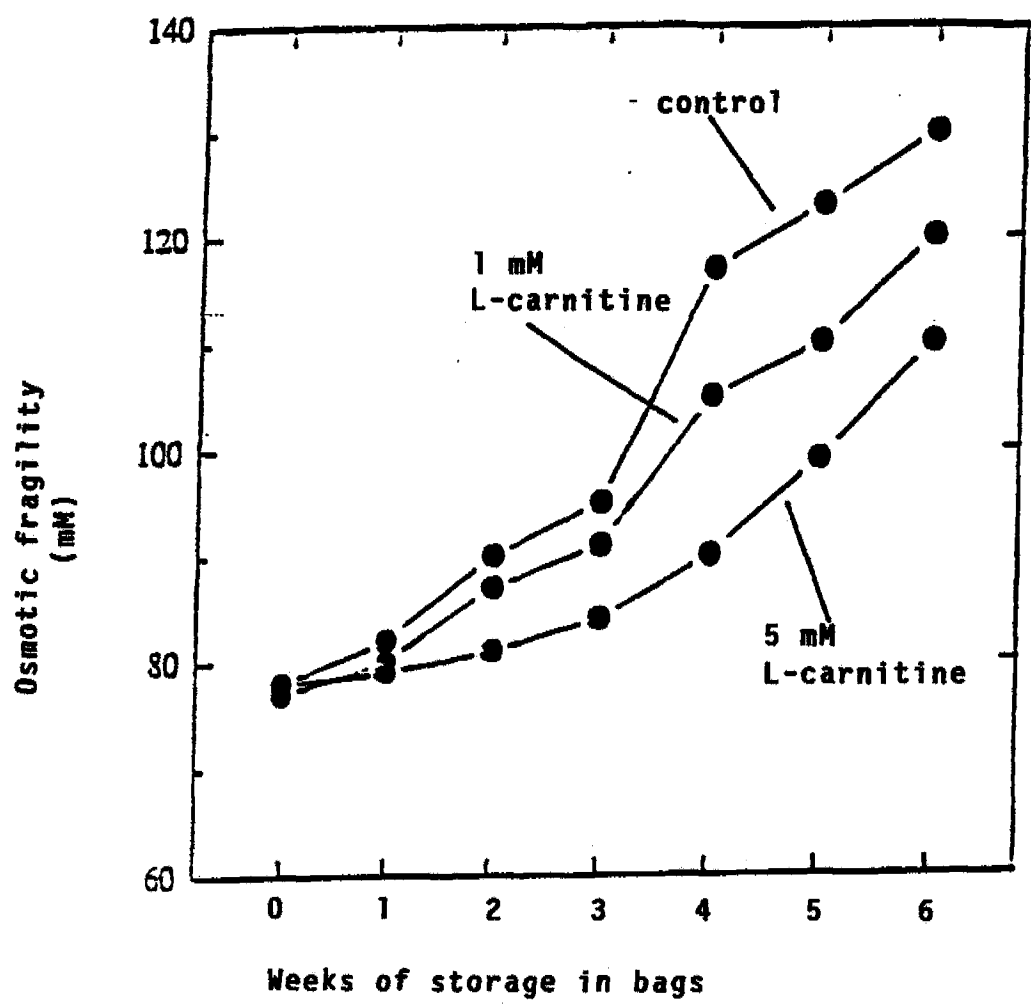


Fig. 1

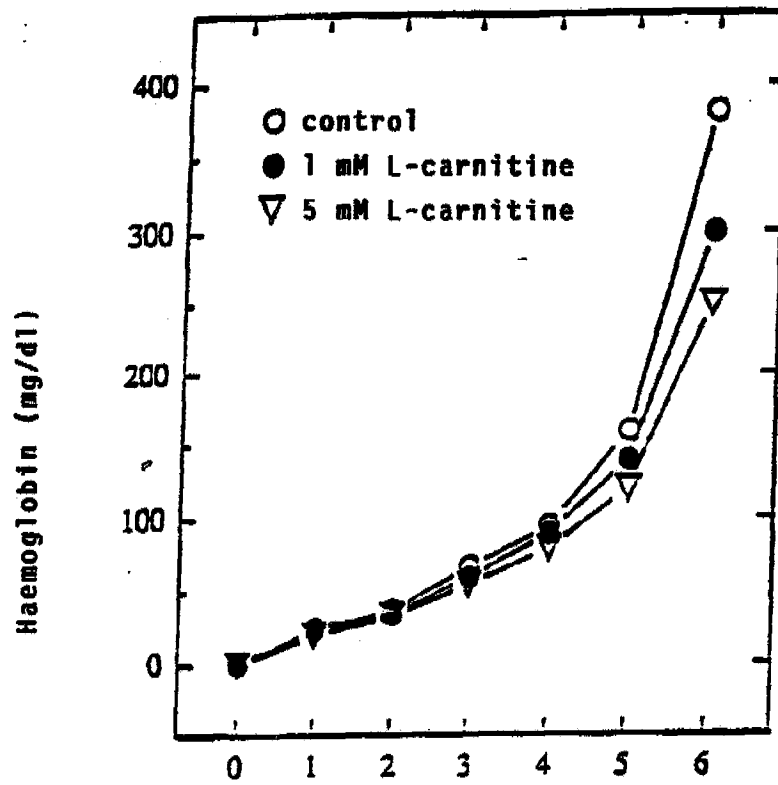


Fig. 2

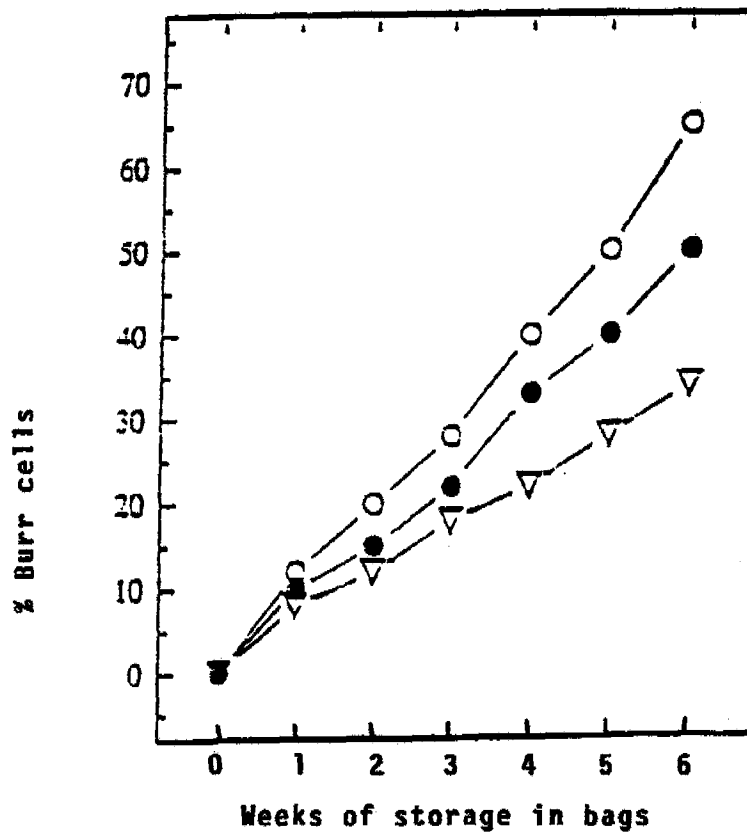


Fig. 3

DS

183
182

ROYAUME DE BELGIQUE 639532

N° 639.532



Classification internationale :
H 61 K
Brevet pris au (nature) la :
5-5-1964

MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES
ET DE L'ÉNERGIE

BREVET D'INVENTION

Le Ministre des Affaires Économiques et de l'Énergie,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu le procès-verbal dressé le 5 novembre 1963 à 15 h 10
au greffe du Gouvernement provincial du Brabant;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la SOCIÉTÉ BELGE DE L'AZOTE ET DES
PRODUITS CHIMIQUES DU MARLY, Société Anonyme,
4, Boulevard Piercot à Liège,
repr. par Mme E. De Pauw, c/o Labaz, Division Pharmaceutique
de la Société Belge de l'Azote et des Produits Chimiques du
Marly, Société Anonyme, 1, avenue de Bazar à Bruxelles 12,
un brevet d'invention pour :
Association de la carnitine à des émulsions
lipidiques.

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurent joint un des doubles de la spécification de l'invention
(mémoire descriptif) et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 5 mai 1964.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :
Le Directeur Général,

J. HAMELS

639532

Par contre, l'administration d'une émulsion lipidique en association avec la carnitine chez 20 sujets ayant subi une intervention chirurgicale a permis de constater une stabilisation du pH et de la réserve alcaline du sang.

L'association d'émulsion et de carnitine utilisée à cet effet correspondait à la formule suivante:

Huile de graine de coton	15 g
Lécithine de Soja (fractionnée)	1,2 g
Dextrose	4 g
Emulsifiant polyoxyéthylénique	0,5 g
L-carnitine	0,15 g
Eau distillée q.s.	100 ml

D'autres émulsions susceptibles de produire le même effet peuvent comporter une source de lipides autres que l'huile de graine de coton comme, par exemple, l'huile de Soja (exempte de phosphatides), l'huile de sésame, l'huile de Carthame. De même, la teneur en lipides peut varier entre 10 et 20% suivant l'apport calorique auquel on souhaite aboutir. Les émulsions utilisées peuvent aussi être stabilisées par d'autres émulsifiants tels que lécithine de jaune d'oeuf, polysorbate, alcoylsulfonate d'alcools gras, glycérides interestérifiés sur support polyoxyméthylénique. Au lieu de dextrose, on peut utiliser du sorbitol ou de la glycérine. On peut aussi joindre des antioxydants du type α -tocophérol ou ses esters. Enfin, la L-carnitine peut être remplacée par la DL-carnitine et le pourcentage de l'une ou l'autre de ces substances peut être varié entre 1 et 3% de la quantité de lipides employés.

Citons à titre d'exemple:

1) Huile de soja (exempte de phosphatides)	10 g
Lécithine de jaune d'oeuf	0,6 g
Sorbitol	3 g
DL-Carnitine	0,1 g
Eau distillée q.s.	100 ml

639532

2) Huile de sésame	20 g
Acide cétoestéarylsulfonique	0,1 g
Glycérides interestérifiés sur support polyoxyméthylénique	2 g
Glycérine	2 g
l-Carnitine	0,3 g
Eau distillée q.s.	100 ml
3) Huile de Carthame	15 g
Polysorbate 80	0,9 g
Acétate de DL- α -tocophérol	0,05 g
Dextrose	6 g
l-Carnitine	0,2 g
Eau distillée q.s.	100 ml

Outre l'action propre à la carnitine sur le métabolisme des acides gras, on peut aussi mettre à profit son action sur la résorption intestinale des lipides en l'associant à des émulsions lipidiques destinées à une administration orale ou entérale. Les émulsions lipidiques utilisables dans ce but comportent les mêmes constituants que les émulsions lipidiques destinées à la perfusion mais peuvent contenir une teneur plus importante en lipides (teneur pouvant aller jusqu'à 65%).

Il est bien entendu qu'aussi bien dans le cas des émulsions lipidiques à usage parentéral que dans le cas des émulsions lipidiques à usage entéral, il serait possible d'employer la carnitine en administration séparée de façon à produire dans l'organisme même, les effets de l'association.

639532

REVENDICATIONS

1. Une association pour combattre des états de dénutrition comprenant de la dl-carnitine ou la l-carnitine en présence d'une émulsion lipidique.

2. Une association suivant la Revendication 1 caractérisée en ce que la proportion de dl-carnitine ou de l-carnitine se situe entre 1% et 3% de la quantité de lipides employée.

3. Une association suivant les Revendications 1 et 2 et correspondant à la formule:

10	Huile de graine de coton	15 g
	Lécithine de soja (fractionnée)	1,2 g
	Dextrose	4 g
	Emulsifiant polyoxyéthylénique	0,5 g
	l-carnitine	0,15 g
15	Eau distillée q.s.	100 ml

4. Une association suivant les Revendications 1 et 3 et correspondant à la formule:

	Huile de soja (exempte de phosphatides)	10 g
	Lécithine de jaune d'oeuf	0,6 g
20	Sorbitol	3 g
	dl-carnitine	0,1 g
	Eau distillée q.s.	100 ml

5. Une association suivant les Revendications 1 et 2 et correspondant à la formule:

25	Huile de sésame	20 g
	Acide cétoestérylsulfonique	0,1 g
	Glycérides interestérifiés sur support polyoxyméthylénique	2 g
	Glycérine	2 g
30	l-carnitine	0,3 g
	Eau distillée q.s.	100 ml

187/186

639532

6. Une association suivant les Revendications 1 et 2 et correspondant à la formule:

Huile de Carthame	15 g
Polysorbate 80	0,9 g
Acétate de DL- α -tocophérol	0,05 g
Dextrose	6 g
L-carnitine	0,2 g
Emu distillée	100 ml

Bruxelles, le 5 novembre 1963.

Par procuration de la

Société Belge de l'Azote et des
Produits Chimiques du Marly
Société Anonyme

Elisabeth De Pauw

Elisabeth De Pauw.

D6

188,187



PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶: A61M 1/14, 1/28, A61K 31/00, 31/44, 31/51, 31/68	A1	(11) International Publication Number: WO 99/07419 (43) International Publication Date: 18 February 1999 (18.02.99)
(21) International Application Number: PCT/US98/16383 (22) International Filing Date: 6 August 1998 (06.08.98) (30) Priority Data: 60/055,015 7 August 1997 (07.08.97) US (71)(72) Applicant and Inventor: GUPTA, Ajay [US/US]; 39151 Horton Drive, Farmington Hills, MI 48331 (US). (74) Agent: MONACO, Daniel, A.; Seidel, Gonda, Lavorgna & Monaco, P.C., Suite 1800, Two Penn Center Plaza, Philadelphia, PA 19102 (US).	(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report.</i>	
(54) Title: DIALYSIS SOLUTIONS CONTAINING WATER SOLUBLE VITAMINS AND NUTRIENTS		
(57) Abstract The invention relates to methods and compositions for the prevention and treatment of vitamin and other nutrient deficiencies in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. Patients are dialyzed with a dialysate solution comprising at least one vitamin.		

188
patients who for one reason or the other are taking large doses of folate. Dialysis patients are at risk for neuropathies secondary to uremia and or diabetes and these can be difficult to distinguish from the neuropathic manifestations of cobalamin deficiency. Furthermore, dialysis patients have anemia due to renal failure *per se*.

5 Therefore, a clinical diagnosis of cobalamin deficiency is particularly difficult in dialysis patients and can be made more difficult by aggressive folate administration. High concentrations of folic acid can have a convulsant effect. Furthermore there is evidence to suggest that folic acid and anticonvulsant drugs may compete for absorption across the intestinal epithelial cell and therefore
10 therapeutic doses of folate orally may precipitate seizures in epileptics. Oral folic acid supplements of 350 μg daily reduce zinc absorption. Zinc deficiency is commonly present in dialysis patients and leads to altered taste and loss of appetite, thereby contributing to malnutrition and consequent morbidity and mortality. The need for oral folic acid supplements can be obviated if folate is
15 administered via the dialysate. Furthermore, precise control of serum folate levels is not possible with the current practice of oral folate administration, which results in high folate levels in the majority of patients. On the other hand serum folate levels can be clamped in the optimal range by addition of folic acid to the dialysate.

20 Pyridoxine overdose can result in ataxia and severe neuropathy and therefore should be avoided. Pyridoxine levels can be optimized by addition of pyridoxine to the dialysate.

Excessive amounts of ingested thiamine are rapidly cleared by the kidneys and there is no evidence of toxicity by oral administration in subjects
25 with normal renal function. Effects of excessive ingestion in patients with renal failure are not known.

6. *Advantages in the administration of carnitine:* Currently L-carnitine is prescribed to a minority of dialysis patients who are thought to be deficient in carnitine. Carnitine deficiency is very difficult to diagnose because

- 15 -

the symptoms and signs of carnitine deficiency such as weakness, asthenia, heart failure, etc. are nonspecific and are also common manifestations of kidney failure. Furthermore, serum levels of carnitine are a poor test of carnitine deficiency since only 5% or less of the total body carnitine is present in the serum. Muscle biopsies are diagnostic but seldom performed. Carnitine losses during dialysis and consequently deficiency of carnitine in the muscles are universally present in dialysis patients. Knowing the pitfalls of trying to diagnose and treat carnitine deficiency, it is proposed that carnitine deficiency should be prevented from developing in all dialysis patients by addition of L-carnitine to the hemodialysis and peritoneal dialysis solutions in low subtherapeutic concentrations that are equal to or below the concentration of free carnitine in normal serum.

Administration of carnitine via the dialysate appears to offer several advantages over the current methods of treatment. Oral carnitine therapy is expensive, not of proven benefit, involves taking several pills a day for patients who are already taking several different medications, and is not recommended in dialysis patients. On the other hand intravenous administration of carnitine is extremely expensive and therefore used in less than 0.1% of the dialysis patients currently. Administration of L-carnitine via the dialysate also avoids excessive accumulation of L-carnitine. Dialysis patients are prescribed more liberal and wholesome diets nowadays, thereby increasing the amount of carnitine ingested. There is an increased risk of overaccumulation of carnitine when patients with impaired kidney function are prescribed oral, parenteral, or dialysate L-carnitine, since in subjects with normal renal function 58-65% of the administered dose is excreted in the urine. This is specially important since accumulation of L-carnitine may be associated with serious clinical effects including nausea, vomiting, abdominal cramps and diarrhea. A less frequent side-effect is body odor. Mild myasthenia manifesting as muscle weakness has been described only in uremic patients receiving carnitine. These side-effects resemble the effects of

- 31 -

hyperhomocysteinemia is present despite regular administration of standard doses of folic acid and pyridoxine orally. The patient is prescribed supraphysiologic doses of oral folic acid (15 mg/day), vitamins B₆ (100 mg/day), and B₁₂ (1 mg/day). The patient, however, is non-compliant with this regimen due to associated gastrointestinal side-effects and the increased number of pills that he is required to take. The patient is therefore prescribed high doses of folic acid, B₁₂ and B₆ via the dialysate (See Table 3), leading to normalization of homocysteine levels over a period of 3 months.

EXAMPLE 5

10 Vitamin and Carnitine Supplementation Via Peritoneal Dialysis Solution

A diabetic patient receiving peritoneal dialysis has coronary artery disease, hyperhomocysteinemia, progressive peripheral sensorimotor neuropathy, diabetic gastroparesis and malnutrition. The patient does not tolerate oral medications due to gastroparesis and vomiting. The patient comes to the dialysis clinic every 3 weeks for a follow up. Upon his clinic visit the dialysis nurse adds a concentrated sterile solution of vitamins and L-carnitine containing 10 mg folic acid, 1 mg vitamin B₁₂, 500 mg vitamin C, 5 mg thiamine, 10 mg pyridoxine, and 600 μ mol of L-carnitine to a 2 liter (2L) bag of peritoneal dialysis solution. This bag is infused into the patients peritoneal cavity and patient is instructed to drain it out after 6 hours. The procedure is repeated every 3 weeks during his regular clinic visit. The patient is able to discontinue his oral vitamin supplements and with time there is improvement in his general condition, appetite, nutritional status and a decline in the plasma homocysteine levels.

All references discussed herein are incorporated by reference. One skilled in the art will readily appreciate that the present invention is well adapted to carry out the objects and obtain the ends and advantages mentioned, as well as those inherent therein. The present invention may be embodied in other specific forms without departing from the spirit or essential attributes thereof and, accordingly, reference should be made to the appended claims, rather than to the foregoing specification, as indicating the scope of the invention.

191
191

- 32 -

CLAIMS**I CLAIM**

1. A method for preventing or correcting a vitamin deficiency in a dialysis patient comprising dialysis of the patient with a dialysate solution which
5 comprises an effective amount of at least one vitamin selected from the group consisting of folic acid, vitamin B₆, thiamine, vitamin B₁₂, and pharmaceutically acceptable salts thereof.
2. The method of claim 1 wherein the dialysis is hemodialysis.
3. The method of claim 2 wherein the vitamin deficiency is
10 prevented by adding at least a physiological amount of the vitamin to the dialysate solution.
4. The method of claim 2 wherein the vitamin deficiency is corrected by adding a supraphysiologic amount of the vitamin to the dialysate solution.
5. The method of claim 2 wherein the dialysate solution comprises
15 up to 1500 µg/L folic acid or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. The method of claim 5 wherein the dialysate solution comprises up to 15 µg/L folic acid or the equivalent molar amount of a pharmaceutically
20 acceptable salt thereof.
7. The method of claim 2 wherein the dialysate solution comprises up to 100 µg/L vitamin B₆ or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. The method of claim 7 wherein the dialysate solution comprises
25 up to 10 µg/L vitamin B₆ or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

192
192

- 34 -

18. The method of claim 17 wherein the dialysate solution comprises up to 50 $\mu\text{mol/L}$ carnitine or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The method of claim 1 wherein the dialysate solution
5 comprises at least two nutrients selected from the group consisting of folic acid, vitamin B₆, thiamine, vitamin B₁₂, vitamin C, carnitine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

20. The method of claim 19 wherein the dialysate solution
10 comprises at least three nutrients selected from the group consisting of folic acid, vitamin B₆, thiamine, vitamin B₁₂, vitamin C, carnitine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

21. The method of claim 20 wherein the dialysate solution comprises folic acid, vitamin B₆, thiamine, vitamin B₁₂, vitamin C, and carnitine, or pharmaceutically acceptable salts thereof.

15 22. The method of claim 1 wherein the dialysis is peritoneal dialysis.

23. The method of claim 22 wherein the vitamin deficiency is prevented by adding at least a physiological amount of the vitamin to the dialysate solution.

20 24. The method of claim 22 wherein the vitamin deficiency is corrected by adding a supraphysiologic amount of the vitamin to the dialysate solution.

25 25. The method of claim 22 wherein the dialysate solution comprises up to 15 mg/L folic acid or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

193
193

- 35 -

26. The method of claim 22 wherein the dialysate solution comprises up to 10 mg/L vitamin B₆ or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 27. The method of claim 22 wherein the dialysate solution comprises up to 7.5 mg/L thiamine or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

28. The method of claim 22 wherein the dialysate solution comprises up to 1.0 mg/L vitamin B₁₂ or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

10 29. The method of claim 22 wherein the dialysate solution further comprises an effective amount of vitamin C or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15 30. The method of claim 29 wherein the dialysate solution comprises up to 500 mg/L vitamin C or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. The method of claim 22 wherein the dialysate solution further comprises an effective amount of carnitine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20 32. The method of claim 31 wherein the dialysate solution comprises up to 1 mmol/L carnitine or the equivalent molar amount of a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 33. The method of claim 22 wherein the dialysate solution comprises at least two nutrients selected from the group consisting of folic acid, vitamin B₆, thiamine, vitamin B₁₂, vitamin C, carnitine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Drigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

As. 83.297

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00076603 00000005 Folios: 16
Fecha (AMD): 2006-02-24 15:46:19
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REMUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora

JEFE DE DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. 00 076 603 – solicitud de patente de invención a favor de
SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.a.

Respuesta a oficio No. 11269 del 1° de diciembre del 2005

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado sustituto de la sociedad SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.a., domiciliada en Roma, Italia, según lo acredita el documento de sustitución de poder anexo al presente escrito, me permito dar respuesta a las observaciones de carácter técnico y jurídico, relacionadas con la patentabilidad, para la concesión de la patente de acuerdo con la Decisión 486 según el concepto técnico No. 1889 notificado por fijación en lista de fecha 1° de diciembre del 2005.

Teniendo en cuenta las observaciones del señor examinador en cuanto a las excepciones a la patentabilidad estamos presentando un nuevo capítulo reivindicatorio el cual reemplaza completamente el anteriormente presentado en donde, en vista de las objeciones a las reivindicaciones de uso las cuales se consideran materia no patentable, se han eliminado las anteriores reivindicaciones 1 a 8 y las reivindicaciones restantes han sido reenumeradas.

Igualmente, en respuesta a las observaciones del señor examinador en cuanto a la unidad de invención, nos permitimos observar que la solicitud tal como fue presentada contiene 29 reivindicaciones. Entendemos que la reivindicación objetada bajo esta especificación se refiere al recipiente el cual para nosotros corresponde a la reivindicación 29. Consecuentemente, en el nuevo capítulo

Expediente No. 00 076 603 cont.

reivindicatorio anexo hemos eliminado dicha reivindicación 29.

Considerando las objeciones del señor examinador respecto a la novedad de la solicitud, con base en los documentos D1 a D6 citados como antecedente a saber: D1- US 4,237,167, D2-GB 2059262, D3-US 4,272,549, D4-EP 0627161, D5-BE 639532 y D6-WO 9907419, nuestro poderdante se permite argumentar:

El señor examinador en su concepto afirma que "[...] las reivindicaciones 9 a 26 de la solicitud en estudio reclaman como nuevo una solución (medicamento) caracterizado porque contiene como sustancia activa L-carnitina [...]". Esta afirmación, es por decir lo menos, oscura e incomprensible. En primer lugar las reivindicaciones reclaman una solución, no un medicamento. No resulta fácil entender en que se basa el señor examinador para afirmar que la solución es un "medicamento" cuando en ninguna parte de la descripción o del capítulo reivindicatorio se hace referencia al uso de los derivados de la L-carnitina como medicamentos. Es perfectamente claro, a partir de una lectura rápida de la descripción, que la solución de L-carnitina va a ser empleada como agente osmótico para sustituir la glucosa en un proceso de diálisis peritoneal. El afirmar que dicha solución es un medicamento demuestra una comprensión errónea de la materia de la solicitud, comprensión que compromete el criterio del señor examinador al calificar la novedad y la altura inventiva de la misma ya que se estaría evaluando algo que no es, en otras palabras se estaría evaluando la novedad y la altura inventiva de una solución osmótica de L-carnitina como si se tratara de un medicamento, y las conclusiones de dicho estudio serían improcedentes en el presente caso.

Adicionalmente, las reivindicaciones que se refieren a una solución de L-carnitina son las reivindicaciones 9 a 28, no las reivindicaciones 9 a 26 como lo afirma el señor examinador, de lo que se desprende que el examinador está realizando una evaluación incompleta de la invención y, por tal motivo,

Expediente No. 00 076 603 cont.

cualquier juicio sobre los requisitos de patentabilidad no sería correcto ya que no estaría teniendo en consideración la invención como se reivindica, sino una definición acomodada que no corresponde a la forma correcta de evaluar una solicitud de patente y que, además, afecta gravemente los intereses del interesado ya que dicho juicio estaría omitiendo deliberadamente materia reivindicada que puede diferenciar marcadamente la presente solicitud de lo divulgado en el arte previo.

Prosigue el señor examinador afirmando que "[...] *las reivindicaciones 1 a 26 son realmente el uso tácito del **tramadol y sus sales** porque realmente como una solución para diálisis no esta definida en características técnicas(sic) [...]*" (negrita personal). El significado de esta afirmación es incomprensible y carece totalmente de coherencia, además de evidenciar un descuido deliberado del examinador al redactar el presente concepto técnico (¿Cuales son las reivindicaciones en cuestión? ¿De la 9 a la 26 como afirma en el párrafo inmediatamente anterior, o las reivindicaciones 1 a 26 como lo afirma en la cita?). Si el examinador esta evaluando los requisitos de patentabilidad del uso del tramadol y sus sales entonces le solicitamos al señor examinador que proporcione citas textuales o referencias al capítulo descriptivo y/o reivindicatorio de la presente solicitud que sustenten dicha afirmación. No es posible, de forma alguna, encontrar en la presente solicitud divulgación o referencia alguna al uso del tramadol, el cual es un analgésico o medicamento contra el dolor que no tendría utilidad alguna en el campo de las soluciones osmóticas para diálisis peritoneal de la presente solicitud. Tales descuidos deliberados por parte del examinador técnico de la oficina de patentes son inapropiados ya que estarían afectando injustificadamente los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud. Por otro lado no permiten establecer en que argumentos se basa el señor examinador para citar los documentos del arte previo que aparecen en el concepto técnico, ya que dichos documentos tampoco hacen referencia alguna al uso del tramadol y sus sales.

Con el fin de dar una respuesta razonable, el solicitante respetuosamente pide al señor examinador más explicaciones sobre sus objeciones y

Expediente No. 00 076 603 cont.

específicamente sobre esta objeción.

Continúa el concepto del señor examinador diciendo que "[...] *no esta definido técnicamente, con las sustancias constitutivas inequívocamente, y tal como esta definido el medicamento (solución) no es nuevo e inventivo "per se" ya que se refiere a medicamentos convencionales o de analogía conocidos universalmente [...]*". Nuevamente el señor examinador esta afirmando, erróneamente, que la materia de la presente solicitud se trata de un medicamento. No solo es el párrafo anterior un ejemplo claro de cómo NO se debe redactar la evaluación de un documento técnico, ya que es totalmente incoherente, con ideas fragmentadas e independientes que no se encuentran ligadas entre si, sino que, una vez más, esta demostrando el desconocimiento deliberado por parte del señor examinador de la materia reivindicada por la presente solicitud. ¿Como es posible, nos preguntamos, sin fundamento o sustento alguno, evaluar los requisitos de patentabilidad de una sustancia en base a otra completamente diferente? ¿Con que criterio determina el señor examinador la falta de novedad de una solución osmótica de L-carnitina basándose en lo que el arte previo divulga sobre compuesto farmacéuticos de tramadol? De lo anterior no queda claro como, si el examinador esta evaluando la novedad de una materia diametralmente diferente a la divulgada en la presente solicitud, se llega a la conclusión que los documentos D1 – D6 pueden afectar la presente solicitud cuando el argumento base del señor examinador es la falta de novedad del tramadol y sus sales. Lo anterior queda demostrado con la afirmación del señor examinador: "*Ya que técnicamente como medicamento es lo convencional y tal como se dijo su patentabilidad solo reside en la novedad del tramadol y sus sales farmacéuticamente aceptables, siendo que la solicitud describe es solamente un nuevo uso.*" (Negrita personal)

En conclusión el presente concepto técnico es clara evidencia de que el señor examinador no leyó ni tan siquiera el resumen de la presente solicitud para evaluar sus requisitos de patentabilidad, y los documentos citados como arte

previo corresponden más al resultado del azar que al fruto de un estudio cuidadoso de la materia reivindicada y del arte previo. Más aun cuando se leen los documentos citados como arte previo los cuales, de hecho, si corresponden a medicamentos de L-carnitina pero no a soluciones osmóticas para diálisis peritoneal que emplean la L-carnitina para mejorar la difusión de las impurezas de la sangre a través de los tejidos y hacia la solución de diálisis empleada en el tratamiento. Todo lo anterior evidencia o un comportamiento poco profesional por parte del señor examinador, o un desconocimiento rampante de la materia técnica de la presente solicitud, situaciones que afectan grandemente los intereses del solicitante de la presente solicitud por cuanto el fruto de su labor esta siendo descartado sin mayor análisis y sin argumentos sólidos que justifiquen las objeciones elevadas por parte de la oficina de patentes.

Nuevamente, con el fin de dar una respuesta razonable, solicitamos al señor examinador más explicaciones sobre sus objeciones. No obstante, en beneficio de la aceleración del procedimiento, en el nuevo capítulo reivindicatorio corregido adjunto, la invención reivindicada ha sido limitada a un producto preciso, a saber una solución para diálisis peritoneal.

Es claro que el producto ahora reivindicado se caracteriza por un número de elementos, los cuales deben considerarse en conjunto para definir la invención:

- a) El producto tiene una característica física: una solución.
- b) El producto tiene una ruta de administración única: peritoneal.
- c) El producto tiene una indicación terapéutica única: diálisis.
- d) El producto tiene un agente activo: L-carnitine y/o uno o más derivados de alcanilo de L-carnitine.
- e) La L-carnitine o sus derivados de alcanilo nunca demostraron ser agentes osmóticos efectivos;
- f) El producto tiene una concentración nueva del nuevo agente osmótico; de

011

0.5% p/v a 10% p/v.

La novedad la confiere la suma de todas las características, por lo tanto, el estado del arte debe proporcionar todas las características anteriores en un solo producto con el fin de divulgar la materia reivindicada.

D1 divulga una solución (a), que contiene acil L-carnitine (d), para el tratamiento de diálisis (c). Pero la solución se administra por vía intravenosa, la acil L-carnitine se usa para compensar la pérdida de L-carnitine en plasma y tejido durante una sesión de diálisis (D1, columna 2, líneas 5 – 12) y la concentración es mucho mas baja que la utilizada en el producto reivindicado (por ejemplo la concentración de acil L-carnitine a la concentración más baja de 0.5% p/v es igual a 25.40 mmoles/l, contra 0.050 mmoles/l de D1).

Por lo tanto D1 carece de los elementos (b), (e) y (f).

D2 siempre contiene glucosa y L-carnitine y se utiliza para administración parenteral (intravenosa). Por lo tanto, la solución de D1, que contiene dos ingredientes activos (glucosa y carnitine), no puede anticipar la solución de la reivindicación 1 (anterior reivindicación 9) que contiene solo carnitine, D2 carece de (b), (d) y (e).

D3 por su parte puede discutirse en analogía con D1, D3 divulga una solución (a), que contiene L-carnitine (d), para el tratamiento de diálisis (c). Pero la solución se administra por vía intravenosa, el acil L-carnitine se utiliza para aliviar la astenia y la debilidad muscular durante una sesión de diálisis (D3, reivindicación 1) y la concentración es mucho menor que la utilizada en el producto reivindicado. D3 carece de los mismos elementos de D1.

A su vez D4 divulga una solución (a), que contiene L-carnitine (d). Pero la solución se administra por ruta intravenosa, la L-carnitine se usa para estabilizar la sangre antes de una sesión de transfusión (D4, reivindicación 1) y

4. 5.

9

Brigard & Castro
Abogados

Expediente No. 00 076 603 cont.

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conm: 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

la concentración es inferior a la utilizada en el producto reivindicado. D4 carece (b), (c), (e) y (f).

D6 se discute en la solicitud en referencia y las diferencias se declaran allí.

Claramente la nueva reivindicación 1 es nueva sobre el arte previo citado y dado que las reivindicaciones restantes dependen de la reivindicación 1, la novedad también debe ser reconocida.

De acuerdo con lo anterior, solicitamos el reconocimiento de la novedad para la solución para la diálisis peritoneal reivindicada.

Por las razones anteriormente expuestas, nuestro poderdante considera que las reivindicaciones corregidas que estamos presentando se encuentran en condiciones de ser permitidas y respetuosamente solicita la aceptación de la presente solicitud.

De la Señora Jefe,

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Carrera 7 No. 16-56 piso 9

Bogotá, 21 de febrero del 2006

MEV/CH/yg

Con anexos

005



Brigard & Castro
Abogados

Apartado 3692

Cra. 7 16-56
Bogotá - Colombia S.A.

Tel. Conn. 3802200
Tel./Fax: (57.1) 2827976
(57.1) 3802700

E.Mail:bricas@brigardycastro.com.co

AS: 83.297

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF.: Expediente No. 00 076.603

Solicitante: SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

HECTOR GOMEZ MEJIA, mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece al pie de mi firma, en mi calidad de Apoderado General de SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

Manifiesto por el presente que SUSTITUYO el Poder conferido en el abogado JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, también mayor de edad y vecino de esta ciudad, identificado como aparece el pie de su firma, para que actúe ante esa División en las diligencias que se adelantan dentro del expediente de la referencia.

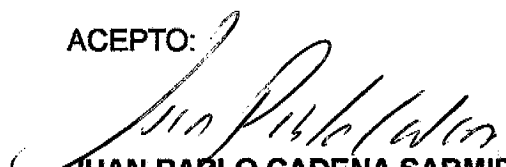
El apoderado sustituto queda ampliamente facultado para intervenir ante esa División; presentar solicitudes, modificaciones, y afectaciones; presentar oposiciones; presentar objeciones; presentar demandas de cancelación; interponer y presentar recursos; pagar; notificarse; desistir; conciliar y transigir; renunciar; sustituir y reasumir este Poder; y en general adelantar todas las actuaciones requeridas para la defensa y efectividad de los intereses de mi representada.

Ruego se le reconozca personería en los términos de esta sustitución.

Respetuosamente,


HECTOR GOMEZ MEJÍA
C.C. No. 22720 de Bogotá
T.P. 19436 del C.S.J.

ACEPTO:


JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
C.C. No. 80.410.337 de Usaquén
T.P. 57492 del C.S.J.

105

cestronig

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL

El anterior escrito dirigido a: Superintendencia
Industria y Comercio

Fue presentado personalmente por su signatario

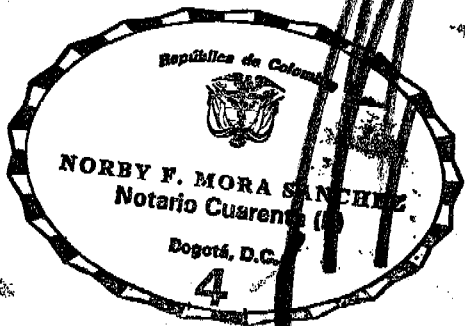
Hector Gomez Petta

quien se identificó con C.C. No. 22 720

la PM TP 19436 CT

En la notaría cuarenta del círculo de Santafé de
Bogotá D. C., hoy 26 DIC. 2005

EL NOTARIO CUARENTA DE
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



✓ 202 202

REIVINDICACIONES

1. Una solución para la diálisis peritoneal, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine y/o uno o más derivados de alcanoil de L-carnitine, en los cuales el alcanoil es un grupo alifático lineal o ramificado, con de 2 a 8 átomos de carbono, opcionalmente en forma de una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de 0.5% p/v a 10% p/v.
2. La solución de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine en combinación con al menos uno de sus derivados de alcanoil, en la cual el alcanoil es un grupo alifático lineal o ramificado, con 2 a 8 átomos de carbono, opcionalmente en forma de una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable.
3. La solución de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque dicho derivado de alcanoil es acetil L-carnitine, opcionalmente en forma de una sal con un ácido farmacéuticamente aceptable.
4. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 3, caracterizada porque dicha sal de ácido farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste de fumarato, aspartato, citrato y maleato.
5. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, caracterizada porque se encuentra en forma de un concentrado.
6. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en la cual el agente osmótico es L-carnitine a una concentración de 1.5% p/v.
7. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 4, en la cual dicho agente osmótico es una combinación de L-carnitine con otro agente osmótico.
8. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine a una concentración que va de 0.7 a 7% p/v.

203

9. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine a una concentración que va de 1% a 5% p/v.

10. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine a una concentración de 1.5% p/v.

11. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine a una concentración de 2.5% p/v.

12. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es L-carnitine a una concentración de 4.25% p/v.

13. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada en que el agente osmótico es una combinación de L-carnitine a una concentración de 1.0% p/v y glucosa a una concentración de 0.5% p/v.

14. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es una combinación de L-carnitine a una concentración de 0.5% p/v y una mezcla de aminoácidos a una concentración de 1.0% p/v.

15. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es una combinación de L-carnitine a una concentración de 0.8% p/v y una mezcla de aminoácidos a una concentración de 0.7% p/v.

16. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 7, caracterizada porque el agente osmótico es una combinación de L-carnitine a una concentración de 1.0% p/v y una mezcla de aminoácidos a una concentración de 0.5% p/v.

503



204
204

17. La solución de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 – 16, caracterizada porque la mezcla de aminoácidos tiene la siguiente composición:

Aminoácidos	Concentración (mg %)
Leucine	74-112
Valine	100-151
Threonine	47-71
Isoleucine	61-92
Lysine HC1	55-83
Histidine	52-78
Methionine	32-48
Phenylalanine	42-62
Tryptophan	20-30
Alanine	68-103
Proline	43-65
Arginine	60-113
Glicine	36-55
Serine	48-72
Tyrosine	20-35
Aspartate	55-83
Glutamate	55-83
Phenylalanine/Tyrosine	1.3-3.0
Ácidos de generación/neutralización	1-2.2
Esencial/Total	0.4-0.7

26. La solución para diálisis peritoneal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene palmitoil L-carnitine como surfactante.

83297

Brigard & Castro

SANTAFÉ DE BOGOTÁ - COLOMBIA

PODER

Yo (nosotros)

domiciliado (s) en

Nombro (amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA** de Santafé de Bogotá, Colombia, apoderados verdaderos y legales con poder especial, amplio y suficiente, para recabar de las oficinas y autoridades colombianas administrativas, judiciales y de policía, en cualquier instancia o recurso, la obtención de patentes de invención, registros de marcas, diseños industriales, modelos de utilidad, depósitos de nombres comerciales y enseñas, registros de derechos de autor y contratos sobre los mismos, obtención de certificados de obtentor de variedades vegetales, así como sus prórrogas, renovaciones, anotaciones de traspaso, cambios de nombre y/o domicilio; elaborar, tramitar y registrar contratos de licencia y licencias de cualesquiera clases; intervenir como demandante o como demandado en cualquier instancia y recurso ante cualquier juez, corporación, funcionario público o autoridad en acciones judiciales, administrativas y de policía tales como: oposiciones al registro de marcas; acciones de caducidad, cancelación y nulidad; acciones reivindicatorias, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias; acciones de competencia desleal; demandas penales; acciones de indemnización de perjuicios, reclamos y observaciones a solicitudes de patentes, diseños industriales, modelos de utilidad, en el ejercicio de medidas cautelares y en otras acciones o medidas similares.

A este efecto, lo(s) faculto(amos) para elevar solicitudes, formular descripciones, enmiendas, protestas, declaraciones, oposiciones, apelaciones, nulidades, apelaciones y reclamos; pagar impuestos, cuotas y gravámenes prescritos por la ley; renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión; recibir toda clase de documentos y valores, dando el descargo respectivo, y, en general, para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al efecto indicado y tomar todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de mis (nuestros intereses), con todas las demás facultades legales necesarias.

Este poder comprende la facultad de ratificar o confirmar en mi (nuestro) nombre lo actuado así como la facultad de desistir, transigir, comprometer, y la de sustituirlo en todo o en parte y revocar sustituciones. Asimismo nombro (amos) a: **RAMIRO CASTRO DUQUE** y/o **HECTOR GOMEZ MEJIA** domiciliado (s) en la Carrera 7 No. 16-56 Piso 9, mis (nuestros) apoderados en Colombia, con facultades para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Otorgado y firmado en

Hoy de de 2000

Firma

Nombre Cargo

POWER OF ATTORNEYI (we) **SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.**domiciled in **Viale Shakespeare, 47 - 00144 Rome - ITALIA**

Hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, of Santafé de Bogotá, Colombia, my (our) true and lawful attorneys with special, ample and sufficient power to obtain from the Colombian administrative, judicial and police offices and authorities, in any instance, privileges of patents of invention, registration of trademarks, industrial designs and utility models; registration of commercial names and emblems, registration of copyright and contracts related thereto, certificate of obtainers of vegetables varieties, as well as extensions, renewals and recordal of assignments and changes of name and domicile related to the above; to prepare, prosecute and register licenses of any kind; to act as plaintiff or defendant in any instance or recourse, and before any judge, corporation, public official or authority in judicial, administrative and police actions, such as: oppositions to the registration of trademarks; caducity, cancellation and nullity actions; claim actions derived from the obtaining or exploitation of licenses, actions of unfair competition; penal demands; actions of indemnities for damages: claims or observations on patent applications, models, industrial designs and utility models, in the exercise of preventive measures: and in other actions or similar proceedings.

To that effect they hereby empowered to file applications, formulate descriptions, amendments, protests, declarations, oppositions, cancellations, nullities, appeals and claims; to pay taxes, quotas and assessments prescribed by law, renounce or waive the rights granted or in the process of granting; to receive all kinds of documents and valuables, giving the respective release of receipt, and, in general, to take before said authorities the necessary steps to such effect, and any measures that they may deem pertinent to the safeguard of my (our) interest(s) with all the other necessary legal powers.

This power includes the faculty to ratify or confirm, desist, settle and compromise on my (our) behalf, and to substitute this power in whole or in part and to revoke substitutions. At the same time I(we) hereby appoint **RAMIRO CASTRO DUQUE** and/or **HECTOR GOMEZ MEJIA**, domiciled in Carrera 7 No. 16-56, Piso 9, my (our) attorney(s) in fact, with power to receive all kinds of notifications and designate judicial or extrajudicial attorneys.

Granted and signed in

This 25th

day

Signature

Name
TitleEmilio Platé
Vice-President

303

CEI

AUTENTICA DI FIRMA

L'anno duemila, il giorno venticinque del mese di settembre in Pomezia, nel mio studio, sito come appresso.

25 settembre 2000

Certifico io sottoscritto Dott. ANDREA LORUSSO CAPUTI, Notaio in Pomezia, con studio in Via Roma n.84, iscritto nel Ruolo dei Distretti Notarili di Roma, Velletri e Civitavecchia, omessa l'assistenza dei testimoni per espressa rinuncia del comparente e col mio consenso che il signor:

- Dott. EMILIO PLATE', nato a Piacenza il 22 marzo 1937 e domiciliato per la carica in Roma, ove appresso quale Vice Presidente Operativo della "SIGMA TAU - INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.", con sede in Roma, Viale Shakespeare n.47, della cui identità personale e qualifica, io Notaio sono certo, ha firmato la scrittura privata che precede.



[Handwritten signature]

PROCURA DELLA REPUBBLICA

presso il Tribunale di Roma

(art. 15 Legge 4 gennaio 1989 n. 15)

N. 1856

VISTO per la LEGALIZZAZIONE

della firma del Dott. Lorusso Caputi Andrea

nella qualità di Notario

Roma, il 13 OTT. 2000



IL FUNZIONARIO MILITARE ALLA LEGALIZZAZIONE

Dott. Ferdinando Corbale

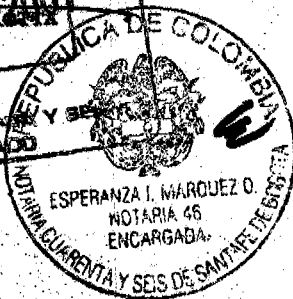
13 OTT. 2000

N° 1991

EL CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
EN ROMA-ITALIA

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este
documento es similar a la REGISTRADA
aquí por FERDINANDO CORBALE-
LE-PROC. ROMA.

[Handwritten signature]
CARLOS G. LA ROSA
CONSUL GENERAL
NOTARIO BUARENS Y SEÑAL
ENCARGADO



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 FEB 13 A 8:38

[Handwritten signature]
Jefe de LEGALIZACION
SANTAFE DE BOGOTA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

106672
[Handwritten signature]
COYA FIMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DELEGADO
LAS FUNCIONES INDICADAS

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE: 37 =
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO: 0.415

205
206

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Hoy de de
personalmente compareció ante mí

a quien conozco, y de quien me consta que firmó el anterior
documento, debidamente juramentado declaró
y dijo que él es

de

Sociedad legalmente constituida para un periodo de duración que
aún no ha terminado; que el declarante está autorizado por dicha
compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al
fin de tal poder, en nombre y en representación de la expresada
compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro del de la
sociedad.

El suscrito Notario hace constar que tuvo a la vista las pruebas de la
existencia de la sociedad.

Estado de
confecto

y que quien confiere el presente poder es su representante.

Notario Público (sello)

**CERTIFICADO NOTARIAL
PERSONA NATURAL**

Hoy de de, compareció (eron) ante mí

a quien (es) conozco y me consta que es(son) la(s) persona(s)
firmante(s) del documento que precede y quien(es) declara(n) que
otorgan el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

Notario Público (sello)

LEGALIZACION ANTE CONSUL COLOMBIANO ES REQUERIDA.

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

On this 25th day of September of 2000
personally appeared before me ANDREA LORUSSO CAROTI
IL DON. EMILIO PLATE

to me known, and known to me to be the person who signed the
foregoing instrument who being by me duly sworn did depose and
say that he (she) is the VICE PRESIDENT OPERATIVE

of "Sistema de Inclusion Financiera
Rimma spa

which is legally constituted for a term not yet expired, that
deponent is authorized by said Company to confer this Power of
Attorney: that the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the corporate seal
thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purpose of company.

The undersigned Notary Public attests that he has seen the
documents that prove the existence of the company.

State of ITALY
under date of 25 September 2000

and that he (she) who grants the present power of attorney is its
Representative.

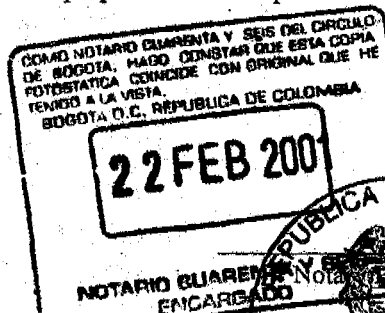


Andrea Furber Bettino
Public Notary (Seal)

**NOTARIAL CERTIFICATE
NATURAL PERSON**

On this day of
personally appeared before me

who is (are) known to me and who I attest executed the foregoing
document and he (they) declared he (they) grant(s) the document
for the uses and purposes therein expressed.



LEGALIZATION BEFORE COLOMBIAN CONSUL IS REQUIRED

PROCURA DELLA REPUBBLICA

presso il Tribunale di Roma

(art. 15 Legge 4.000 del 1968 n. 15)

N. 56

VISTO per la LEGALIZZAZIONE

della firma del Sig. Lorusso Caputi Andrea
nella qualità di Notaio

Roma, il 19 GEN. 2001

IL FUNZIONARIO ADIBITO ALLA LEGALIZZAZIONE

Don Ferdinando...



25 GEN. 2001

N° 88

EL CONSUL GENERAL DE COLOMBIA
EN ROMA-ITALIA

Previo la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este
documento es similar a la REGISTRADA
aquí por Ferdinando...

Comandante F. Provenzano

MARTHA CECILIA RAMIREZ P.
CÓNSUL

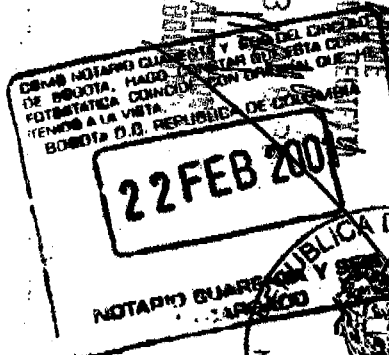
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

106673
CIVIL FIRMAS APARECEN EN EL
DOCUMENTO DEFECHO
LAS FIRMAS INDICADAS

NO SE
RESPONSABILIZA

2001 FEB 13

JEFE DE LEGALIZACION



PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE
Y DERECHOS FONDO ROTATORIO

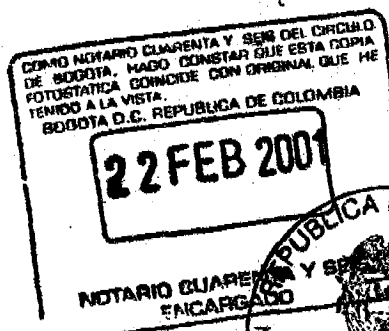
207 207

TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN PODER OTORGADO POR LA FIRMA SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A., con domicilio en Viale Shakespeare 47 - 00144 Roma ITALIA-, a los señores RAMIRO CASTRO DUQUE y/o HECTOR GOMEZ MEJIA de Santafé de Bogotá, Colombia.

El texto del PODER se encuentra en idioma español e inglés. A continuación se traducen los sellos de legalización, que se encuentran en el reverso de la hoja, y cuyo texto es el siguiente :

- Sello del NOTARIO de POMEZIA ANDREA LORUSSO CAPUTI, inscrito en el Circulo de Distritos Notariales de Roma, Velletri y Civitavecchia, quien omitiendo la asistencia de testigos por expresa renuncia del compareciente y con mi consentimiento, certifico acerca de la identidad personal y cargo del Dr. EMILIO PLATÉ, nacido en Piacenza el 22 de marzo de 1937 y con domicilio en Roma en razón de su cargo, quien obra como Vicepresidente Operativo de SIGMA TAU - INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S.p.A.;
- Sello de la PROCURADURIA DE LA REPUBLICA ante el Tribunal de Roma, (Art. 15 Ley 4 enero 1968 n. 15), No. 1856, con el cual se legaliza la firma de LORUSSO CAPUTI ANDREA, Notario en Roma. Se firma el 6 de Octubre de 2000 por el Funcionario Facultado para la Legalización DR. FERDINANDO CORREALE;
- Sello del CONSULADO DE COLOMBIA EN ROMA, No. 1991 del 13 Octubre de 2000, con el cual se legaliza la firma del Funcionario de la PROCURADURIA DE ROMA FERDINANDO CORREALE. Firma el Cónsul General CARLOS G. LA ROTTA;
- Sello del MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, N. 106672 del 13.02.2001, con el cual se legaliza la firma del Funcionario del Consulado de Colombia en Roma.

[Handwritten signature]



403

208

- Sello de la PROCURADURIA DE LA REPUBLICA ante el Tribunal de Roma, (Art. 15 Ley 4 enero 1968 n. 15), No. 56, con el cual se legaliza la firma de LORUSSO CAPUTI ANDREA, Notario en Roma. Se firma el 19 de Enero de 2001 por el Funcionario Facultado para la Legalización DR. FERDINANDO CORREALE;
- Sello del CONSULADO DE COLOMBIA EN ROMA, No. 88 del 25 de Enero de 2001, con el cual se legaliza la firma del Funcionario de la PROCURADURIA DE ROMA FERDINANDO CORREALE. Firma el Cónsul MARTHA CECILIA RAMIREZ;
- Sello del MINSITERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA, N. 106673 del 13.02.2001, con el cual se legaliza la firma del Funcionario del Consulado de Colombia en Roma.

Ferdinando Caputi
FERNANDO CAPUTI
NOTARIO EN ROMA
CALLE DE LA SCA...
00186 ROMA

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
006673
Martha Cecilia Ramirez
CONFORME A LA LEY 100 DE 1993
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO GUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICA CONCIERDE CON ORIGINAL QUE TENIDO A LA VISTA.
BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
22 FEB 2001
NOTARIO GUARENTA Y SEIS DEL CIRCULO DE BOGOTA
ESPERANZA I. MARQUEZ O.
NOTARIA 46
ENCARGADA
NOTARIA GUARENTA Y SEIS DE SANTA FE DE BOGOTA

88



GAVIRI

2009
204

ORGANIZACIÓN ELECTORAL
REGISTRADURÍA NACIONAL DEL ESTADO CIVIL

REGISTRO CIVIL DE DEFUNCIÓN

Indicativo
Serial

5562241

Datos de la oficina de registro							
Clase de oficina:	Registraduría	Notaría	☒	Consulado	Corregimiento	Insp. de Policía	Código 9795
País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía							
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.						NOTARÍA 32.	

Datos del inscrito	
Apellidos y nombres completos	
CASTRO DUQUE RAMIRO	
Documento de identificación (Clase y número)	Sexo (en Letras)
C.C.No. 170322 DE BOGOTÁ	MASCULINO

Datos de la defunción			
Lugar de la Defunción: País - Departamento - Municipio - Corregimiento o/o Inspección de Policía			
COLOMBIA CUNDINAMARCA BOGOTÁ D.C.			
Fecha de la defunción		Hora	Número de certificado de defunción
Año 2004	Mes 10	Día 30 04:10 PM	A- 2094375.
Presunción de muerte			
Juzgado que profiere la sentencia		Fecha de la sentencia	
-----		Año Mes Día	
Documento presentado		Nombre y cargo del funcionario	
Autorización Judicial ☐	Certificado Médico ☒	ANDRÉS DÍAZ CAMPOS.- R.M.No. 79982662	

Datos del denunciante	
Apellidos y nombres completos	
EDGAR DAVID REGINO II.	
Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
C.C.No. 15.030.154 DE LORICA/ CORDOBA	

Primer testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Segundo testigo	
Apellidos y nombres completos	

Documentos de identificación (Clase y número)	Firma
-----	-----

Fecha de inscripción		Nombre y firma del funcionario que autoriza	
Año 2004	Mes 11	Día 02	BLANCA ANGLA PILELO RESTREPO

PADRES: ALFONSO CASTRO		ESPACIO PARA NOTAS	
MERCEDES DUQUE		-----	

ORIGINAL PARA LA OFICINA DE REGISTRO

NOTARIA 32

DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, D.C.

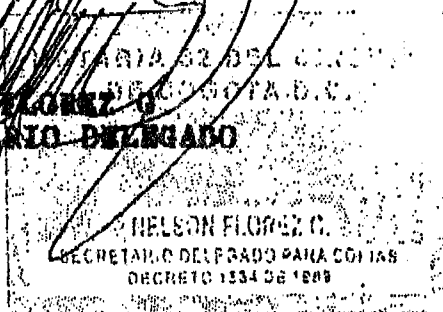
Germán Eleázar Moreno
Notario

COMO SECRETARIO DELEGADO DE LA NOTARIA TREINTA Y DOS (32) DEL
CÍRCULO DE BOGOTÁ

CERTIFICO QUE:

La presente acta es fiel copia del original tomada del registro
civil de defunciones serial indicativo número: **5562241**.....
que expido en la ciudad de Bogotá D.C., hoy: **05 NOV. 2004**.....

NELSON FLOREZ G.
SECRETARIO DELEGADO



210
210

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Bogotá, D.C., 23 de noviembre de 2005

Apoderado: Juan pablo Cadena Sarmiento

Oficio:

4256

ASUNTO

Radicación: 00-76603

Trámite 002

Evento 001

Actuación 430

Folios

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados:

- ◆Capítulo descriptivo, folios 5 a 29;
- ◆Capítulo reivindicatorio, folios 202 a 204;
- ◆1° examen de forma, folio 37;
- ◆2° examen de forma, folio 158;
- ◆solicitud de la cual se reivindica prioridad y la traducción exigida, folios 42 a 149;
- ◆ solicitud del examen de patentabilidad, folios 161 a 162.
- ◆Examen de patentabilidad 164 a 193
- ◆Respuesta técnica, 194 a 204

Objeto de la invención:

El título de la invención "USO DE L-CARNITINA Y SUS DERIVADOS DE ALCANOIL COMO AGENTES OSMOTICOS EN LAS SOLUCIONES PARA USO MÉDICO".

Es un nuevo uso de **L-carnitina** como agente osmótico.

El campo de la invención, según la Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/198

2/1/21

Determinación del estado de la técnica:

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión establece: *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Se realizó la búsqueda del estado de la técnica con fecha anterior a la fecha de presentación de la primera solicitud, de la cual se reivindica prioridad, 11-10-99. Consultada la fuente de información con que cuenta este despacho se encontró muchos documentos solo se adjuntaron algunos:

No.	Documento No.	Título	*Fecha de Publicación
D1	US 4.237.167	Acyl-carnitina in a therapeutical method for treating chronic uraemic patients undergoing regular dialysis and liquid composition for use therein.	02-dic-1980
D2	GB 2059262	Pharmaceutical composition for parenteral nutrition comprising L-carnitina or acyl L-carnitina	23-abr-1981
D3	US4.272.549	Therapeutical method for the treatment of chronic uraemic patients undergoing periodical dialysis and liquid composition for dialysis for use in such method.	09-jun-1981
D4	EP 0627161	Use de L-carnitina and alkanoyl L-carnitines	
D5	BE 639532		05-nov-1963
D6	WO 9907419	Dialysis solutions containing water soluble vitamins and nutrients	18-feb-1999

Evaluación de los requisitos de patentabilidad:

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

En cumplimiento con este artículo, se procedió a evaluar los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad:

El art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica." "El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40."

Las reivindicaciones 1 a 17 y 26 (folios 202 a 204), porque no se enumeraron correctamente, y la última reivindicación se enumeró de manera arbitraria con el numeral 26.

Para dar claridad sobre la confusión en la parte donde aparece el tramadol en vez de

L-carnitina es un error mecanográfico, que el señor memorialista condena como deliberado, pero que es fácilmente identificable, ya que es un error como se reitera mecanográfico y que el señor memorialista tiende a magnificarlo de manera errónea, porque la razón por la cual se adjuntaron los documentos del estado de la técnica únicamente aparece la **L-carnitina** como el agente osmótico de las preparaciones farmacéuticas, que se reclaman como nuevas e inventivas en la presente solicitud.

-La solicitud en estudio reclama una solución para diálisis peritoneal, caracterizado porque el agente osmótico el L-carnitina y/o uno o más derivados de alcanoil de L-carnitina, en los cuales el alcanoil es un grupo alifático lineal o ramificado, con de 2 a 8 átomos de carbono, opcionalmente en forma de sal con un ácido farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de 0,5% p/v a 10% p/v.

Lo primero que hay que aclararle al señor memorialista es que la "solución" que se reclama en la presente solicitud, sí es un medicamento aplicable en el cuerpo humano, contrario a lo que le indican sus conocimientos en el arte, puesto que un medicamento es un fármaco integrado en una forma farmacéutica y está destinado a su utilización en las personas o en los animales, dotado de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o dolencias o para afectar a funciones corporales o al estado mental, todo ello por la vía de administración adecuada, y con la dosificación de fármaco prevista, tal como se puede observar lo que se reclama es un medicamento para ser aplicado parenteralmente, en diálisis y recorrerá el cuerpo humano o animal, eso no es difícil de comprender para un iniciado en la técnica.

Dado que el objeto de las reivindicaciones 1 a 17 y 26 (folios 202 a 204, que reemplazó completamente al capítulo originalmente presentado); son realmente uso o un nuevo uso y de L-carnitina y/o uno o más derivados de alcanoil de L-carnitina, en los cuales el alcanoil es un grupo alifático lineal o ramificado, con de 2 a 8 átomos de carbono sus sales porque realmente como una solución para diálisis, no esta definida en características técnicas, o sea no esta definido técnicamente, con las sustancias constitutivas inequívocamente, y tal como esta definido "la solución" no es nuevo e inventivo "per se" ya que se refiere a medicamentos convencionales o de analogía conocidos universalmente para diálisis o cualquier medicamento (principio activo (agente osmótico) + excipientes) y si se observa en la presente solicitud solo se nombra el principio activo L-carnitina y ni si quiera se acompaña de excipientes, lo que nos indica que se reclama es el uso tácito como agente osmótico, y así presentadas las composiciones, para el presente caso con el sustantivo de "solución" para diálisis, no define técnicamente ninguna solución medicamentosa, es tan sólo la

forma de reclamar el uso tácito de una sustancia nueva e inventiva, que para el presente caso no lo es. Entonces cuando se presentan las reivindicaciones de esta manera, observando el estado de la técnica, vemos que su patentabilidad esta ligada únicamente a la patentabilidad del principio activo. Ya que técnicamente como medicamento es lo convencional y tal como se dijo su patentabilidad sólo reside en la novedad de L-carnitina y/o uno o más derivados de sus alcanoil derivados, en los cuales el alcanoil es un grupo alifático lineal o ramificado, con de 2 a 8 átomos de carbono. Así las cosas y viendo que la solicitud describe solamente un aparente nuevo uso, nos remitimos a D 485 CCA dice: *Artículo 21.- Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial.*

Y por demás observaremos las anterioridades D1 a D3.

-Los documentos D1 al igual que D3 describen líquidos para diálisis que contienen L-carnitina, para el tratamiento de pacientes urémicos, donde la concentración de L-carnitina es de 50 a 100µm/l, y son administradas por infusión. Desde entonces la concentración de L-carnitina se usan en concentraciones más bajas que 0,5% p/v, y además las cantidades de un agente osmótico no se pueden dar de manera arbitraria o caprichosa, necesariamente debe estar de acuerdo con el medio corporal interno, y debe ser isosmótica no hay opción. Entonces tal como se puede ver la presente solicitud no tiene novedad, no esta aportando nada nuevo al estado de la técnica, ni siquiera un nuevo uso, ya que el supuesto nuevo uso de la L-carnitina como agente osmótico es conocido, además no es la primera vez que se formula en solución, igualmente se conocía sus cantidades en las cuales es isosmótico.

-La anterioridad D2 reclama una solución para nutrición parenteral que contiene glucosa y L-carnitina o un derivado acil carnitina, donde la carnitina está en una concentración de 1 a 10 g/l. Se puede ver que es una solución que contiene L-carnitina o un derivado dentro de las proporciones que se reclama en la solicitud en estudio, o sea, que la anterioridad comprende L-carnitina en una solución en una concentración 1 a 10% para un uso diferente, entonces la D. 486C.C.A, en el *Artículo 21.- Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial.*

El mero hecho de que a cualquier composición se atribuya un nuevo uso, esa condición no le restituye la novedad a la composición, que ahora se reclama como nueva e inventiva.

-La anterioridad D4, describe el uso de L-carnitina para soluciones de estabilización de la sangre para trasfusión, la cual es apropiada por sus propiedades osmóticas conocidas. Se usa para preparar las soluciones L-carnitina, alcanoil carnitina, tales como por ejemplo acetil carnitina, en cantidad de 0,5 a 10mM/l, al igual que son apropiadas sus sales, tales como fumarato y maleato por ejemplo. A la luz de lo enseñado por esta anterioridad lo que se reclama como nuevo en la presente solicitud es del estado de la técnica, carece de novedad, porque no es la primera vez que se formula L-carnitina en soluciones.

-D5 describe composiciones líquidas que comprenden L-carnitina, que son aplicables por perfusión, lo que nos muestra que no es la primera vez que una composición líquida que comprenda L-carnitina es aplicada por perfusión, que es lo que realmente reclama la presente solicitud.

-La anterioridad D6, describe soluciones para diálisis, que comprenden L-carnitina, su éster acil, sus alcanoil derivados con vitaminas hidrosolubles (en las reivindicaciones de esta anterioridad) y son soluciones para diálisis vía peritoneal, tal como se puede ver en el ejemplo 5, es una composición específica. Además el L-Carnitina es un aminoácido que se produce naturalmente en el cuerpo humano fue descubierto en 1.905. La L-Carnitina es un transportador natural del organismo humano, para favorecer el paso de los ácidos grasos al interior de la mitocondria, para favorecer el desprendimiento de energía, por ser un agente osmótico, las cantidades no pueden ser inventadas de manera caprichosa, sino única y exclusivamente que proporcione la isotonicidad, y tal como ya se había dicho en el 1° examen de patentabilidad, las composiciones que comprenden L-carnitina, o sus derivados ya son eran parte del estado de la técnica al momento de presentarse la presente solicitud. Entonces tal como se puede ver la L-carnitina, acil-carnitina, sus alcanoil derivados, al igual que los procesos de síntesis, los medicamentos (en soluciones) para diálisis peritoneal y sus propiedades osmóticas ya eran conocidas en el estado de la técnica. Por lo cual se observa que la presente solicitud no tiene novedad en las reivindicaciones en referencia (1 a 17 y 26, folios 202 a 204).

Finalmente la presente solicitud no cumple con los requisitos de Patentabilidad, exigidos en el Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina e igualmente esta inmerso en el Art-21.

Cuando una solicitud esta afectada su novedad, obviamente no posee nivel inventivo. En conclusión los requisitos de Patentabilidad de la presente solicitud **están** afectadas así:

2/6 2/6

Documento	Reivindicaciones	Requisito que afecta
D1	1 a 16 y 26	Novedad
D2	1 a 16 y 26	Novedad
D3	1 a 16 y 26	Novedad
D4	1 a 16 y 26	Novedad
D5	1 a 16 y 26	Novedad
D6	1 a 16 y 26	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
20 ABR 2006

CONCEPTO TÉCNICO No. 444	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202012
--------------------------	-------------------------------------