

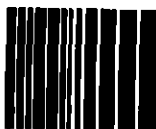
REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC

SUPERINTENDENCIA

DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



01 3856

DE. Radicación : 01603956 03012733
DE. Fecha (R20): 2001-01-19 16:33 59
ON. Trámite : C32 PATENTES 9 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombre y Apellidos o Razón Social

BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC ✓

Nº de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA ✓

Departamento o Estado

Ciudad

FLORIDA

MIAMI

Dirección

4400 Biscayne Boulevard, Miami, Florida 33137, USA ✓

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN ✓

Dirección

Carrera 11 numero 93-43 oficina 404, Santafe de Bogotá, S.A.

DATOS DEL INVENTOR Son (2) Inventores

Nacionalidad

(72) Nombre del Inventor (es)

1) ZHANG, Kai - Estadounidense

2) SMITH, Gregory A. - Estadounidense

Dirección y Domicilio

1) 12700 SW 127 Court, Miami FL 33156, USA

2) 14025 NW 3rd Avenue, North Miami, FL 33168, USA

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención PURIFICACIÓN DE ACEITES DE CASTOR POLIOXIETILADOS CON CARBÓN ACTIVADO

PRIORIDAD REIVINDICADA

Sí ☒

No ☐

(33) ESTADOS UNIDOS

(32) ENERO 20, 2000

(31) Nº Solicitud 60/177 459

Fuente Normativa. Convenio de París Art. 4º

CLASIFICACION INTERNACIONAL

AIGIK-21/27

SOLPA406

CCR/SRR

SUPERINTENDENCIA Y CERCADO

Radicacion : 01633836 CCCCCC Folios: 29

Fecha (C/D): 2001-01-19 16:33:59

Tramite : 632 PATENTES D 1 REGISTRO 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS OPERACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 1,888

FECHA : ENERO 16 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No PAGO	Vr PAGO
CLARKE RODET Y CO	COLONB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6 3033341	2,076,000 00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-014 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	608,000 00
	TOTAL :	608,000 00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
e-mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

3

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Acertes de castor polioxetilados producidos preparando una suspensión de carbón activado y un acerte de castor polioxetilado y separando el carbón activado del acerte de castor polioxetilado También se revelan composiciones que contienen el acerte de castor tratado y un agente activo tal como un agente farmacéutico

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S I C	☒
Recibo de la tasa respectiva	☒
Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)	☐
ucción oficial	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietario segun formato	☒
Tarjeta archivo temático segun formato	☒
Extracto para resumen o para publicación segun formato	☒
 Arte final 12 x 12 cms	☐

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


FIRMA DEL APODERADO

C C 41 654.882 TP Nº 20824 CSJ

CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA



11 JUL 1999

AUTENT No 4.11

El Consulado General CERTIFICA que el señor(a)
***** KATHERINE HARRIS *****
qui autoriza el documento adjunto ejecuta legalmente en la fecha
allí expresada las funciones de SECRETARIO ESTADO *****
y que la firma y sello que aparecen en el documento como suyos son
los que usa y acostumbra en sus actos oficiales
El Consulado no asume responsabilidad alguna por el contenido del
(documento

Por el Consul General,

DERECHOS Timbre US\$ 7,00
Fondo Rot US\$ 15,00

BEATRIZ REYES CALVO



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Beate
079416
Calvo

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESAMPARA
AS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

99 JUL 19 20:40

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTÁ C.



15/7/99

Esta copia coincide con el
original que tuvo a la
vista Santa Fe de Bogotá
19 ENE 2001
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

P275
5

STATE OF FLORIDA
DEPARTMENT OF STATE

I, Katherine Harris, Secretary of State,
do hereby certify that

Carole Amster



was commissioned as a Notary Public
in and for the State of Florida,
for a term beginning

January 9, 1996

and expiring

January 8, 2000

as shown by the records of this office



Given under my hand and the Great Seal of the
State of Florida, at Tallahassee, the Capital this
the Sixth day of July A D. 1999

Katherine Harris

Secretary of State



DSDE 99 (1-99)

This document contains an artificial watermark on REVERSE. Hold at 45° DO NOT ACCEPT UNLESS VIEWED

Este copia es
original que fue
visto, Señe 16 de
19 ENE 2000
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

Clarke, Modet & Co Colombia Ltda.

PROPIEDAD INDUSTRIAL y DERECHOS DE AUTOR

Apartado Aéreo 92397
Santafé de Bogotá, Colombia

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legal(es) de

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en

por el presente instrumento confiro (conferimos) poder especial a favor de DIANA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja y tp. 36448, con domicilio en Santa Fé de Bogotá, Colombia para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos

1) Solicitar tramitar obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y señas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

2) Solicitar tramitar obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how

3) Solicitar tramitar obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento así como sus renovaciones o prórogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.

4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad protección al consumidor concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutela y de policía en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella)

5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Carol J Gillespie

legal representative(s) of

Baker Norton Pharmaceuticals, Inc
an organization existing under the laws of

Florida

and in present execution of its business activity conducted at
4400 Biscayne Boulevard

Miami, Florida 33137 United States of America

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DIANA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN Identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, Identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Santa Fé de Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other in all matters concerning the following:

1) To apply process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property such as: Patents of Invention, Utility Models, Designs, vegetal varieties, Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewal, extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

2) To apply process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how

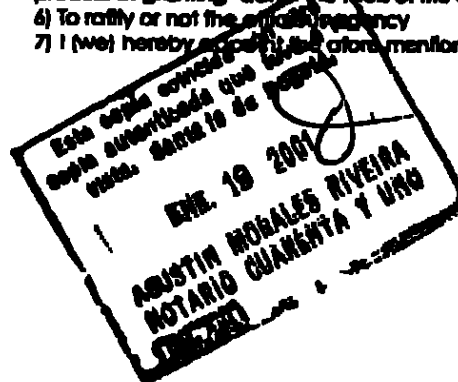
3) To apply process; obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or extensions, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.

4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity protection to the consumer granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.

5) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.

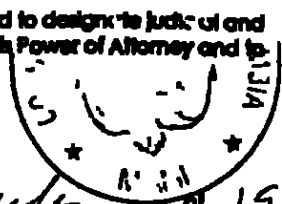
6) To ratify or not the grantor's agency

7) I (we) hereby authorize the above mentioned attorneys with



6) Ratificar o no la agencia otorgada
7) Así mismo faculto (facultamos) e s mencionados
apoderados para recibir notificaciones y designar
apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente
poder y revocar las sustituciones que hicieren.

power to receive notifications and to designate judicial and
extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to
revoke such substitution



Dado y firmado en

a los días de

de

Granted and signed at

on this 2nd day of

July

of 1999

Carol J. Gillespie
Firma / signature

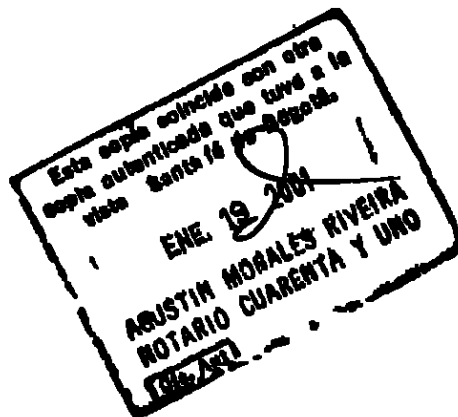
Carol J. Gillespie
Secretary
Baker Norton Pharmaceuticals, Inc.

Recibo,

Delafra M. D.
CC 41 654 882 Bx K
TP 20 824 C J J

Recibo

Delafra M. D.
PP # 40-013 3747070
TP # 36 448 C J J



(Poderes otorgados en El Salvador, Estados Unidos,
México y Venezuela)

1 _____
(nombre de la persona que firma el poder)

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica _____

4 La citada persona jurídica con sede en _____ está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder

6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA. A continuación de lo anterior el Consuli de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de
que:

1 _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
 _____ firmó en su presencia
 el documento que antecede conoce al otorgante
 y que este está legalmente capacitado para el
 otorgamiento.

Notario Público

(Powers of attorney granted in El Salvador Mexico U.S.A.
and Venezuela)

1. Carol J. Gillespie
(name of the person who signs the power of attorney)

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of Secretary of the juridical person ABC, INC.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me

Carolyn Smith

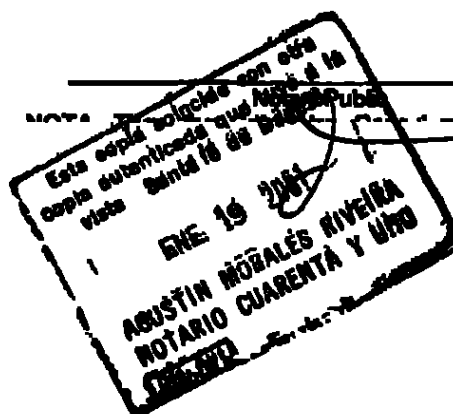
Notary Public

NOTA Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1 _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____
 _____ signed in his presence
 the foregoing document the grantor is to him
 personally known and that he/she has legal capacity to
 execute the document.

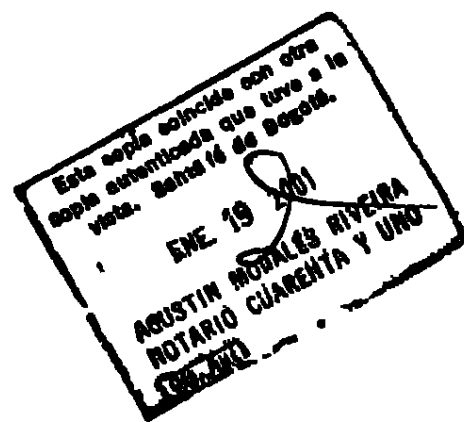


NOTA. A continuación de lo anterior el Consul de Colombia debe autenticar la firma d Notario Público

Para todos los demás países el Señor Consul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acreditan tales circunstancias.

NOTA. (When the Colombian Consul must witness the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before who it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant this Power of Attorney are empowered to do it. The Consul will certify also that the documents evidencing these circumstances were exhibited to him



TRADUCCION OFICIAL No 99/131 de un documento escrito en inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahita traductora e intérprete oficial debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio de Justicia y del Derecho, por resolución numero 323 de 1980

(Se traduce un Poder otorgado por la sociedad BAKER NORTON PHARMACEUTICAL, INC, de Flonda, EE UU a las Doctoras Dilia María Rodríguez D'Aleman y Claudia Lucía Caro Ramírez, el respectivo certificado notarial (sociedades) y legalización adjunta todos escritos en inglés)

La suscrita Carol J Gillespie, representante legal de BAKER NORTON PHARMACEUTICAL, INC, sociedad existente bajo las leyes de Flonda y en desempeño en la actualidad de su actividad comercial, domiciliada en 4400 Biscayne Boulevard Miami, Florida 33137, Estados Unidos de América, por el presente otorgamos Poder a DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, cc.41 854 882 de Bogotá, Tarjeta Profesional 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, Tarjeta Profesional 36448, cc 40 017 374 de Tunja, con domicilio en Santafé de Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre de la otorgante la representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos

1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales, marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen, así como sus

TRADUCCION OFICIAL No 99/131
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
H. RUFFIN M
CIB. No 99/131 MIN DE JUSTICIA

Esta copia coincide con el original que tiene a la vista Santa Fe de Bogotá
19 ENE 2001
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias

2) Solicitar, tramitar, obtener, y/o registrar derechos de autor, en cualquier de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how

3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento, así como sus renovaciones o prórrogas transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias

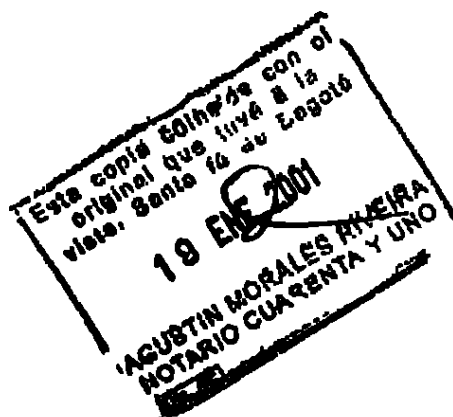
4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, recurso de reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios También podrán intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía, acciones o juicios promovidos por el mandante o contra él

5) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para conciliar, cancelar, transigir, aceptar cláusulas compromisorias, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso

6) Ratificar o no la agencia oficiosa

7) Así mismo facultamos a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren

Dado y firmado, hoy día 2 de julio de 1999



12

Firmas (Fdo) Carol J Gillespie

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en El Salvador Mexico Estados Unidos de America y Venezuela)

Hoy el 2 de julio de 1999, el suscrito Notano CERTIFICA que

- 1 Carol J Gillespie mayor de edad y domiciliada en Miami, Flonda suscribió el anterior documento
- 2) La otorgante le es conocida personalmente por mi y tiene capacidad legal para firmar el documento
- 3) La otorgante ha suscrito el anterior documento en su caracter de Secretano de la persona juridica BAKER NORTON PHARMACEUTICALS INC
- 4) La mencionada persona juridica con domicilio comercial en Miami, Flonda está debidamente construida, tiene actualmente existencia legal y el fin para el cual se otorga este poder se encuentra dentro de su objeto social
- 5) La otorgante tienen en efecto la capacidad refenda y su representación es legal y está autorizada para otorgar este poder
- 6) Fundamento las certficaciones 3, 4 y 5 en los siguientes documentos auténticos que para tal fin me fueron exhibidos

(Firmado) Carole Amster

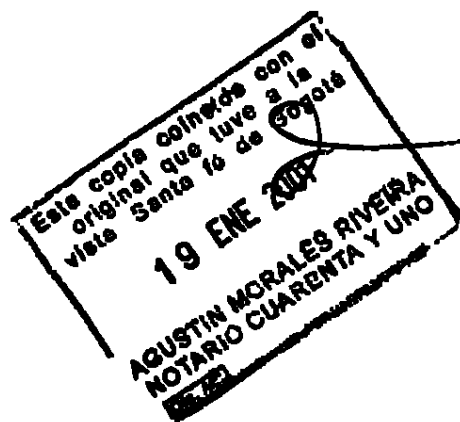
Notano Publico

(Sello Carole Amster Notano Publico Estado de Flonda Mi comisión expira 01/08/00 Com#CC523321)

(Legalización)
ESTADO DE FLORIDA
DEPARTAMENTO DE ESTADO

Yo, Kathenne Hams Secretano de Estado, por el presente certifico que
Carole Amster

3



7/5/99
Notario de 1999 que con su
fuerza jurisdiccional
está en la ley n.º 1070
del Tribunal Constitucional

13

fue comisionada como Notario Publico
en y para el Estado de Flonda,
por el periodo que comienza en

enero 9 de 1996

y expira el

enero 8 del 2000

segun aparece en los archivos de esta oficina

Dado bajo mi firma y el Gran Sello del Estado de Flonda en Tallahassee, la
Capital hoy 6 de julio de 1999

Kathenne Harris

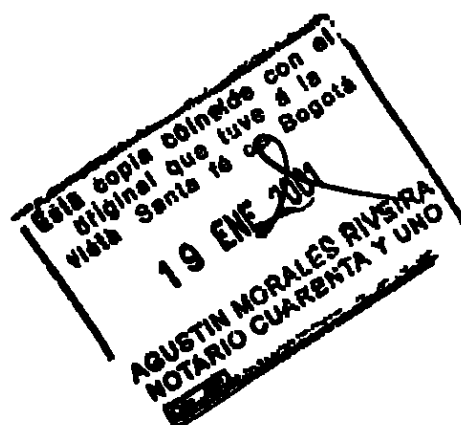
Secretario de Estado

GRAN SELLO DEL ESTADO DE FLORIDA - EN DIOS CONFIAMOS

(Al margen inferior del formulario aparece la leyenda "Este documento
contiene una marca artificial de agua al reversa Manténgase a 45° NO
ACEPTAR SI NO SE VE ")

(En el margen izquierdo se lee "Si se fotocopia o se altera quimicamente,
aparecerá la palabra "anulado") (En el margen superior se lee "Cualquier
copia en blanco y negro de este documento no es oficial ") (En el margen
derecho se lee "Estado de Flonda" que aparece en letras pequeñas en la
cara de este documento de 8 ½ x 11")

4



14

EN ESPAÑOL Autenticación de la firma que antecede por el Consulado de Colombia en Miami, Numero 4234 de fecha 13 de julio de 1999 Pagados los impuestos de timbre y fondo rotatono por valor de US\$ 22 00 Legalización de la firma del Cónsul por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, No 079416 del 19 de Julio de 1999

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito Santafé de Bogotá, 21 de Julio de 1999

TRANSLACION OFICIAL No. 4234
ELBA AGUILERA DE PIEDRANITA
INTERPRETE OFICIAL
CRA. No. 220 DEL MIN. DE JUSTICIA

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
181108
COTA EXACTA APARECE EN EL
DOCUMENTO MENCIONADO
LAS FOLIOS INDICADAS

NO SE Asume
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
1999 SEP - 8 8:46
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ

Esta copia coincide con el
original que tuve a la
vista Santa Fé de Bogotá
19 ENE 2004
AGUSTIN MORALES RIVERA
NOTARIO CUARENTA Y UNO

PURIFICACIÓN DE ACEITES DE CASTOR POLIOXIETILADOS CON CARBÓN ACTIVADO

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a la eliminación de impurezas de aceites de castor polietoxilados, y formulaciones que contienen los aceites de castor tratados y agentes activos

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los aceites de castor polietoxilados se usan comunmente como agentes solubilizantes y/o dispersantes para una variedad de agentes con actividad farmacológica que son sustancialmente insolubles en agua. Las impurezas tienden a catalizar la descomposición de los agentes con actividad farmacológica, en particular de los agentes antineoplásicos tales como paclitaxel. En particular, se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas de paclitaxel en un sistema de co-solvente que contienen alcohol etílico deshidratado y Cremophor EL® grado comercial, muestran una pérdida de potencia de más de un 60% luego de un almacenamiento de 12 semanas a 50°C, la pérdida se puede atribuir a la descomposición del paclitaxel durante el almacenamiento. Además de las impurezas tales como colorantes y dopantes contenidos en la solución de aceite de castor que se usa para preparar la composición farmacéutica, se forman otras impurezas durante el almacenamiento de la última formulación farmacéutica. Dichas impurezas incluyen precipitado fibroso de composición desconocida, y que también causa la pérdida de potencia del agente activo.

← Allielux Pharmaceuticals, Inc

La Patente de los EEUU N° 5 504 101 otorgada a Agharkar, et al, describe un método para tratar un aceite de castor polioxietylado con un ácido o poniéndolo en contacto con alumina para reducir el contenido de anión carboxilato, extendiendo de esa manera la vida en escarapate y logrando menores cantidades de subproductos de degradación. La Patente de los EEUU N° 5 925 776 otorgada a Nikolayev, et.al, describe métodos para reducir contenidos catiónicos en aceites de castor polioxietylados pretratando el aceite de castor con a fuerte resina de intercambio catiónico como estireno divinil benceno. La Publicación Internacional numero WO 00/23070 otorgada a Ben Venue describe un método para purificar aceites de castor polioxietylados poniendo

en contacto una solución de aceite de castor y un alcohol con una columna que contiene carbón activado, y a continuación poniendo en contacto con una columna de resina de intercambio de iones para eliminar las cantidades residuales de carbono

RESUMEN DE LA INVENCION

Los solicitantes han diseñado un método para eliminar impurezas de aceites de castor polioxielados que no requiere procedimientos cromatográficos embarazosos

Por lo tanto, un aspecto de la presente invención se refiere a un aceite de castor polioxielado producido siguiendo los pasos de preparar una suspensión de carbón activado en un aceite de castor polioxielado (por ejemplo, un aceite de castor de grado comercial), y separar el carbón activado del aceite de castor polioxielado. En las formas de realización preferidas, la suspensión se calienta antes de la separación y se lleva a cabo la separación del carbón activado del aceite de castor mientras la suspensión aun está caliente. En una forma de realización más preferida, las impurezas se eliminan preparando una suspensión de carbón activado y un aceite de castor polioxielado donde el carbón activado tiene un área superficial media de aproximadamente 900 m²/g, y se encuentra presente en la suspensión en una cantidad de entre aproximadamente un 3 y un 20% (p/p), calentar dicha suspensión a una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 60°C durante un período de tiempo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas, y filtrar la suspensión calentada para separar el carbón activado del aceite de castor. Los aceites de castor de la presente invención redujeron las impurezas (por ejemplo, colorantes y cationes de metales alcalinos incluyendo K⁺ y Na⁺) con respecto a aceites de castor que no atravesaron los procesos aquí descritos.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al proceso de purificación en sí, que incluye preparar una suspensión de carbón activado en el aceite de castor polioxielado bajo condiciones de tiempo y temperatura tales que permitan la eliminación de las impurezas del aceite de castor.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a composiciones y formulaciones que contienen un aceite de castor polioxielado tratado de acuerdo con el proceso antes mencionado, y un agente activo. El agente es soluble o dispersable en el aceite de castor. En formas de realización preferidas, el agente activo es un agente

A ~~6~~

anti-neoplásico, más preferiblemente un taxano como el paclitaxel. Las composiciones más preferidas también contienen, además del paclitaxel, etanol deshidratado y ácido cítrico. También se proporcionan los procesos para hacer las composiciones.

MEJOR FORMA DE LLEVAR A CABO LA INVENCIÓN

Los aceites de castor polioxetilados se producen por condensación del aceite de castor con óxido de etileno. Los aceites preferidos se hallan disponibles comercialmente bajo las marcas comerciales Cremophor EL® y Cremophor EL-P (BASF). Otros aceites de castor preferidos incluyen aceite de castor Polioxil 35 y Cremophor RH60. Alternativamente, se puede preparar el Cremophor de acuerdo con los métodos revelados en la Patente de los EE.UU. N° 3 070 499.

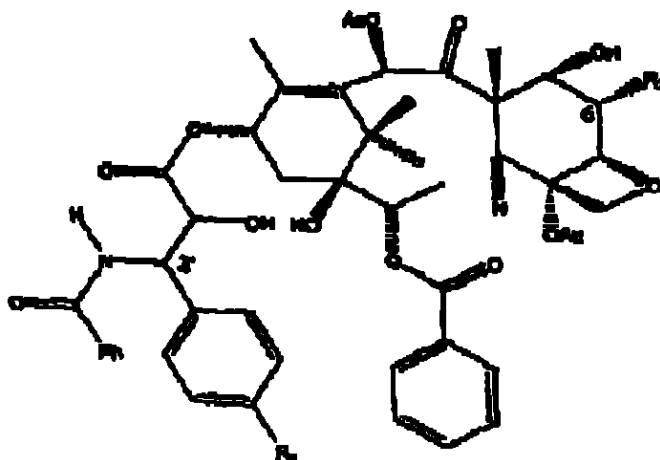
El carbón activado se halla disponible comercialmente de varias fuentes por ejemplo, Calgon (Pittsburg, PA) y Spectrum Chemical Manufacturing Corp. (Gardena, CA). Alternativamente, se puede activar el carbón de acuerdo con procedimientos estándar, notablemente por tratamiento químico, o vapor o alguna otra fuente de calor. Por ejemplo, Bonhomme-Faivre, et al., Life Sci. 66(9): 817-827 (2000), revela que el carbón LSM de madera de pino (CECA-SA, 92 La Défense) y carbón de turba SX4 (Nort 93, Le Blanc Mesnil), se activan por vapor y se lavan con ácido fosfórico. La absorción superficial para carbón de madera de pino es de 1 000 m²/g y 650 m²/g para carbón de turba. En general, el carbón activado tiene un área superficial que varía entre aproximadamente 500 y aproximadamente 1300 m²/g y preferiblemente un área superficial media de alrededor de aproximadamente 900 m²/g.

Para reducir las impurezas en un aceite de castor polioxilado determinado, se agrega una cantidad predeterminada del aceite junto con carbón activado para producir una suspensión del carbón en el aceite. En general, el carbón se encuentra presente en la suspensión en una cantidad de entre aproximadamente un 3 y un 20% (p/p), preferiblemente entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 10% (p/p). El aceite de castor y carbón activado se dejan en contacto bajo condiciones y durante un período de tiempo apropiado como para permitir que el carbón elimine o capture las impurezas. Aunque sin intentar ligarse a ninguna teoría de operación en particular, se cree que el carbón activado adsorbe las impurezas. En formas de realización preferidas, se calienta la suspensión, generalmente a una temperatura de entre aproximadamente

30°C y aproximadamente 60°C, y durante un período de tiempo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas. Se cree que el calentamiento aumenta la absorción de impurezas y facilita así su eliminación del aceite de castor. También se prefiere agitar la suspensión, por lo menos periódicamente. Luego el carbón activado se separa del aceite de castor. Esta se lleva convenientemente a cabo en por lo menos un paso de filtración. En el caso que se usen dos o más pasos de filtración, se usan filtros con aberturas sucesivamente menores. En formas de realización preferidas, la suspensión calentada se filtra mientras aun está caliente. Se cree que cuanto menor sea la viscosidad de la suspensión calentada más se facilita la filtración. En formas de realización menos preferidas, se deja enfriar la suspensión calentada hasta temperatura ambiente aproximadamente, opcionalmente con agitación.

El tratamiento o proceso de purificación elimina impurezas del aceite de castor. Las principales impurezas eliminadas incluyen colorantes (e.g. materias coloreadas naturales contenidas en los aceites de castor, dopantes y otros aditivos químicos que se incluyen en el producto comercial final) y cationes de metales alcalinos tales como K^+ y Na^+). En formas de realización preferidas, el aceite de castor así tratado tiene un contenido de color no mayor que aproximadamente 0,045 unidades de absorbancia (AU), medidas a 425 nm/célula de 1 cm. En más formas de realización preferidas, el aceite de castor tiene un contenido de color no mayor que aproximadamente 0,038 AU. Con respecto a los cationes, los aceites de castor de la presente invención tienen un contenido de K^+ no mayor que aproximadamente 80 ppm, más preferiblemente no mayor que aproximadamente 50 ppm, y un contenido de Na^+ no mayor que aproximadamente 10 ppm. En otras formas de realización preferidas, el aceite de castor tiene un contenido de agua no mayor que aproximadamente 2,5%. El aceite de castor polioxietilado de la presente invención dispersa o solubiliza a amplia variedad de agentes activos, incluyendo agentes farmacéuticos por ejemplo, anestésicos (por ejemplo, benzocaína), agentes inmunosupresores, agentes antifúngicos, (por ejemplo, miconazol y clotrimazol), agentes antibacterianos (por ejemplo, hexidina), agentes antiinflamatorios no esteroides (por ejemplo, diclofenac), vitaminas (por ejemplo, A, D, E y K), cosméticos (por ejemplo, agentes activos desodorantes y antitranspirantes tales como cloruro de aluminio, circonio, cloruro de aluminio y bicarbonato de sodio) y

maternas alimenticias, y otros agentes tales como excipientes (por ejemplo, solventes, espesantes, colores, tinturas, coadyuvantes de flujo, lubricantes y siliconas no volátiles tales como ciclometicona y arcillas, por ejemplo, bentonita) En formas de realización preferidas, el agente activo es un agente anti-neoplásico Los agentes antineoplásicos apropiados incluyen teniposide, un derivado semisintético de la podophillotoxina con el nombre químico 4 -demetilepodophillotoxina 9-(4 6-O-2-thenilideno-β-D-glucapiranósido), camptotecina, un compuesto aislado de la madera del tronco del paraíso, y taxanos (que se puede obtener, por ejemplo, de la corteza de los árboles de Tejo del Pacífico) En más formas de realización preferidas, el agente anti-neoplásico es un taxano Los taxanos apropiados incluyen paclitaxel y sus prodrogas (por ejemplo, docetaxel), derivados, sales farmacéuticamente aceptables y metabolitos de los mismos El Docetaxel (N-debenzoil-N-ter-butoxicarbonil)-10-deacetil paclitaxel) se halla disponible comercialmente bajo la marca TAXOTERE® (Rhone-Poulenc-Rohrer S A.) Los análogos de Taxol y sus derivados se revelan en la literatura, por ejemplo, Patentes de los EEUU N° 6 103 698 y 6 136 990, WO 94/03093, Kingston, DGI "Taxol the chemistry and structure-activity relationships of a novel anticancer agent", Trends Biotechnology 12 222-227 (1994), y Alder, I D et al "Preclinical in vivo efficacy of two dihydrotaxane analogues against human and murine tumors" Br J Cancer 73 560-564 (1996) Aparte del docetaxel, otras prodrogas incluyen las sales 2 -onio de paclitaxel y docetaxel, en particular las sales mesilato de 2 -metilpindinio (2 -MPM) Los metabolitos de paclitaxel preferidos, designados A, B y C, se representan con la siguiente fórmula



En la fórmula, en el metabolito A $R_1=H$ y $R_2=OH$, en el metabolito B $R_1=OH$ y $R_2=H$, y en el metabolito C $R_1=H$ y $R_2=H$

En el caso de los taxanos se prefiere en particular que el aceite de castor esté contenido en una mezcla con un alcohol tal como etanol deshidratado. Se prefiere una mezcla 50/50 (p/p). También se pueden agregar estabilizantes. El ácido cítrico es un estabilizante preferido.

El siguiente ejemplo ilustra adicionalmente los productos y métodos de la presente invención. No debe entenderse de ninguna manera que la presentación de este ejemplo limita la invención de los postulantes en forma alguna. A no ser que se especifique lo contrario, todos los porcentajes son en peso.

EJEMPLO

Se pusieron cien gramos de carbón en un horno a 120°C durante aproximadamente 16 horas. Se agregaron novecientos gramos Cremophor EL® para hacer una suspensión de carbón 10%(p/p) en solución de Cremophor EL®. La solución se calentó a 45°C con una placa caliente durante tres horas con agitación mecánica, seguida de un enfriamiento a temperatura ambiente, y luego por agitación durante dos horas adicionales. Luego se filtró la suspensión en solución dos veces usando filtros de $10\mu\text{m}$ y de $0,45\mu\text{m}$.

Se preparó la formulación de paclitaxel disolviendo 6 mg/ml de paclitaxel en Cremophor EL® y etanol deshidratado comercial o pretratado 50/50 (v/v). Se pusieron dos mililitros de la solución de formulación en un vial de vidrio de 6 cm^3 . Los viales se

102

sellaron con una tapa con una cara de Teflon y se almacenaron durante 48 horas a 80°C Se analizaron por HPLC para determinar la concentración de paclitaxel Los resultados fueron segun sigue Se encontró que el 98,2% del paclitaxel permaneció en la muestra tratada con carbón mientras que el 42,2% del paclitaxel permaneció en la muestra sin tratar Así, los procesos de la presente invención y las formulaciones producidas de esa manera tienen mayor estabilidad ante el almacenamiento, en particular cuando se las compara con formulaciones idénticas hechas sin el tratamiento o purificación de la presente invención

Se midió el valor del pH de ambas muestras luego de una dilución con agua 1 10 También se analizaron la concentración del potasio y el color de las muestras Los resultados se muestran en la tabla de abajo

TABLA

Muestra	% Paclitaxel restante (80°C durante 48 horas)
Cremophor EL® Tratado con Carbón	98,2
Cremophor EL® sin tratar	42,2

El valor del pH de las muestras se midió luego de una dilución con agua 1 10 Se analizó la concentración de potasio en las muestras El color de las muestras también se midió segun se muestra a continuación

Muestra	K ⁺ (ppm)	pH	Color (Vis 425nm, AU)
Cremophor EL® Tratado con Carbón	137,5	4,27	0,0381
Cremophor EL® Sin tratar	398,7	6,06	0,0516

Segun se usa aqui, el término "aproximadamente" significa que los numeros y rangos aquí revelados son flexibles y que la práctica de la presente invención usando temperaturas, concentraciones, cantidades, contenidos, áreas superficiales, etc Fuera del rango o diferentes de un valor unico conseguirá el resultado deseado, es decir reducir las impurezas El término incluye típicamente una desviación de $\pm 10\%$ de cualquier valor que modifica

PUBLICACI NES

- 1 MacEachern–Keith Et al , Anal Chem 69 72–77 (1997)
- 2 Sampedro, et.al , J Microencapsulation 11(3) 309–318 (1993)
- 3 Balasubramanian, et al Solvent and Concentration–Dependent Molecular Interactions of Taxol (Paclitaxel) Journal of Pharmaceutical Sciences 83(10) (1994)
- 4 Mensko–Liversidge, et al Formulation and Antitumor Activity Evaluation of Nanocrystalline Suspensions of Poorly Soluble Anticancer Drugs Pharmaceutical Research 13(2) (1996)
- 5 Sharma, et.al Novel Taxol Formulations Preparation and Characterization of Taxol–Containing Liposomes, Pharmaceutical Research 11(6) (1994)
- 6 Adams, et al , J Natl Cancer Inst Monogr 15,141 (1993)
- 7 Dordunoo, et al , International Journal of Pharmaceutics 133 191–201 (1996)
- 8 Tarr, et al , A New Parenteral Vehicle for the Administration of Some Poorly Water Soluble Anti–Cancer Drugs, Journal of Parenteral Science & Technology 41(1) (1987)
- 9 Kingston, Pharma Ther 52 1–34 (1991)
- 10 Wenk et al , Paclitaxel Partitioning into Lipid Bilayers, Journal of pharmaceutical Sciences 85(2) (1996)

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

La presente invención es útil para la preparación de composiciones, en particular de composiciones farmacéuticas que contienen aceites de castor polietoxilados

Todas las publicaciones de patentes y de no patentes citadas en esta especificación son indicativas del nivel de experiencia de aquellos experimentados en el arte a quienes concierne la presente invención. Todas esas publicaciones se incorporan aquí como referencia en la misma extensión que si cada publicación o solicitud de patente individual hubiese sido específica e individualmente indicada como incorporada aquí como referencia.

REVINDICACIONES

1 Un acerte de castor polioxietilado CARACTERIZADO PORQUE es producido por un proceso que comprende los pasos de

preparar una suspensión de carbón activado y un acerte de castor polioxietilado,

y

separar el carbón activado del acerte de castor polioxietilado

2 El acerte de castor de la Cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE el carbón se encuentra presente en la suspensión en una cantidad de entre aproximadamente un 3 y un 20% (p/p)

3 El acerte de castor de la Cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE el carbón activado se encuentra presente en la suspensión en una cantidad de entre aproximadamente un 5 y aproximadamente un 10% (p/p)

4 El acerte de castor de la Cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE el carbón activado tiene un área superficial que varía entre aproximadamente 500 m²/g y aproximadamente 1300 m²/g

5 El acerte de castor de la Cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE además incluye calentar la suspensión antes de dicha separación

6 El acerte de castor de la Cláusula 5 CARACTERIZADO PORQUE dicho calentamiento se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 60°C

7 El acerte de castor de la Cláusula 6 CARACTERIZADO PORQUE dicho calentamiento se lleva a cabo durante un período de tiempo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas

8 El acerte de castor de la Cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE dicha separación incluye filtrar la suspensión

9 El acerte de castor de la Cláusula 8 CARACTERIZADO PORQUE dicha filtración incluye por lo menos dos pasos de filtración usando filtros con aberturas sucesivamente menores

10 El acerte de castor de la Cláusula 1 CARACTERIZADO PORQUE es Cremophor EL®

11 Una formulación **CARACTERIZADA PORQUE** comprende el aceite de castor de la Cláusula 1 y un agente activo

12 La composición de la Cláusula 11 **CARACTERIZADA PORQUE** dicho agente activo es un agente anti-neoplásico

13 La composición de la Cláusula 12 **CARACTERIZADA PORQUE** dicho agente anti-neoplásico es un taxano

14 La composición de la Cláusula 13 **CARACTERIZADA PORQUE** dicho taxano es paclitaxel

15 La composición de la Cláusula 13 **CARACTERIZADA PORQUE** además incluye un alcohol

16 La composición de la Cláusula 15 **CARACTERIZADA PORQUE** dicho alcohol incluye etanol deshidratado

17 La composición de la Cláusula 13 **CARACTERIZADA PORQUE** además incluye un ácido

18 La composición de la Cláusula 17 **CARACTERIZADA PORQUE** dicho ácido es ácido cítrico

19 Un aceite de castor polioxetilado **CARACTERIZADO PORQUE** es producido por un proceso que comprende los pasos de

preparar una suspensión de carbón activado y un aceite de castor polioxilado donde el carbón activado tiene un área superficial media de aproximadamente 900 m²/g, y que se encuentra presente en la suspensión en una cantidad de entre aproximadamente un 3 y un 20% (p/p),

calentar dicha suspensión a una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 60°C durante un período de tiempo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas, y

filtrar la suspensión calentada para separar el carbón activado del aceite de castor

20 Una formulación de aceite de castor polioxetilado **CARACTERIZADA PORQUE** es producida por un proceso que comprende los pasos de

preparar una suspensión de carbón activado y un aceite de castor polioxetilado donde el carbón activado tiene un área superficial media de aproximadamente 900

m²/g, y se encuentra presente en la suspensión en una cantidad de entre aproximadamente un 3 y un 20% (p/p),

calentar dicha suspensión a una temperatura de entre aproximadamente 30°C y aproximadamente 60°C durante un período de tiempo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 6 horas,

filtrar la suspensión calentada para separar el carbón activado del aceite de castor, y

agregar un agente activo al aceite de castor filtrado

21 La formulación de la Cláusula 20 CARACTERIZADA PORQUE el agente activo es un taxano

22 La formulación de la Cláusula 21 CARACTERIZADA PORQUE el taxano es paclitaxel

23 La formulación de la Cláusula 22 CARACTERIZADA PORQUE dicho agregado incluye además el agregado de etanol deshidratado

24 La formulación de la Cláusula 23 CARACTERIZADA PORQUE dicho agregado incluye además el agregado de ácido cítrico

25 La formulación de la Cláusula 24 CARACTERIZADA PORQUE dicho aceite de castor es Cremophor EL®

PURIFICACIÓN DE ACEITES DE CASTOR POLIALCOXIETILADOS CON CARBÓN ACTIVADO

RESUMEN

Aceites de castor polioxietilados producidos preparando una suspensión de carbón activado y un aceite de castor polioxietilado y separando el carbón activado del aceite de castor polioxietilado. También se revelan composiciones que contienen el aceite de castor tratado y un agente activo tal como un agente farmacéutico.

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

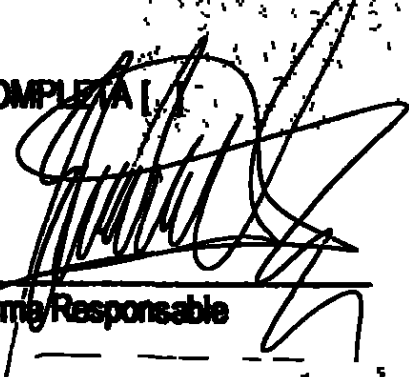
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. ☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. ☐
- Representación gráfica del esquema de trazado ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fech

2020
Bogotá, D C

Doctora
DILIA MARIA RODRIGUEZ D ALEMAN
Apoderada

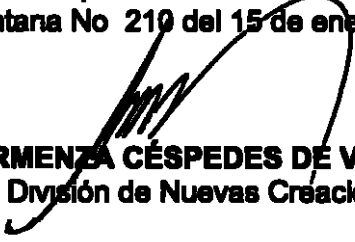
REFERENCIA	Radicación No	01-3856
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No	0963
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000)

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No 210 del 15 de enero del 2001


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 MAR. 2001

Se recuerda al interesado que debe presentar dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió, un certificado de la fecha de presentación y en los casos en que haya lugar la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No 27-00 Pisos 5 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax. 382 2695
E-mail Info@slc.gov.co
Bogotá, D C Colombia