



DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS sociedad existente y organizada
De conformidad con las leyes del Estado de Massachusetts, Estados Unidos
De America.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio Estados Unidos de America

Departamento o Estado Massachusetts

Dirección One Beacon Street, 26th Floor Boston, Massachusetts 02108

Ciudad

Boston

Teléfono 6175425070

(74) DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre

Dirección y Domicilio

Ciudad

JOSE ANTONIO LLOREDA

Bogotá, D.C.

Teléfono 3264270

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Savarese, Diane

Identificación

Dirección

2 Taddeus Mason Road Northboro, Massachusetts 01532 Estados Unidos de America

Ciudad

Massachusetts

Teléfono 6175425070

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

" USO DE GLUTAMINA PARA LA PREVENCION DE DIARREA DE INICIO TARDIO INDUCIDA POR IRINOTECAN"

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI - ☒ NO

TIPO DE PRIORIDAD
ANDINA D.486

x

UNIONISTA

(33) País US

(32) Fecha 18-01-00

(31) No. Solicitud 09/484.962

Para Publicar a los meses

12 meses

18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/195

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Este invento revela un método quimioterapéutico que previene o reduce el desarrollo de diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan. Este método incluye la administración de glutamato junto con irinotecan. También está revelado un método de prevención o tratamiento de diarrea de inicio tardío causada por irinotecan. Este método incluye la identificación del paciente bajo riesgo de diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan y administración de una cantidad efectiva de glutamina antes del inicio de la diarrea de inicio tardío inducida por el irinotecan. Esta descripción revela ejemplos de este invento en los cuales la glutamina administrada oralmente fue efectiva en cantidad de tres dosis de 10 gramos por día, el día 1 y 2, siendo el día 1 de administración de irinotecan.

El docume

Recibo de

Recibo de.

Copia de la primera solicitud

Si se reivindica prioridad Unionista:

Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior

Capítulo descriptivo

Dibujos, planos necesarios

Capítulo reivindicatorio

Tarjeta archivo propietarios según formato

Tarjeta archivo temático según formato

Extracto para publicación según formato

Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms

Otros Documentos

Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad.

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

NOMBRE

NOMBRE JOSE ANTONIO LLORED A

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Este invento revela un método quimioterapéutico que previene o reduce el desarrollo de diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan. Este método incluye la administración de gatifamato junto con irinotecan. También está revelado un método de prevención o tratamiento de diarrea de inicio tardío causada por irinotecan. Este método

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- | | |
|--|-------------------------------------|
| Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica | ☐ |
| El documento de representación legal debidamente otorgado, o mención de su protocolización ante la S.I.C. | ☐ |
| Recibo de la tasa respectiva \$608.000,00 | ☒ |
| Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Andina: | |
| Copia dela primera solicitud | ☐ |
| Traducción oficial | ☐ |
| Si se reivindica prioridad Unionista: | |
| Copia certificada de la primera solicitud: | ☐ |
| Nota: Debe presentarse dentro de los cuatro (4) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior | |
| Traducción Simple | ☐ |
| Capítulo descriptivo | ☒ |
| Dibujos, planos necesarios | ☐ |
| Capítulo reivindicatorio | ☒ |
| Tarjeta archivo propietarios según formato | ☒ |
| Tarjeta archivo temático según formato | ☒ |
| Extracto para publicación según formato | ☒ |
| Arte final 12 x 12 cms. y 6x6 cms | ☐ |
| Otros Documentos | ☐ |
| Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad. | ☒ |

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

FIRMA

NOMBRE

JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176989

Barra

Indicacion : 0162224 222222

Folios: 23

Fecha (v-2): 2001-01-12 13:47:00

Tramite : 0.2 Iniciales D 1 REGIS (m) 411 Presente

Depositar en el Divisoria de A.C. y C. de A.C.

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 097
FECHA : ENERO 11 DE 2001

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	Nº. PAGO	VR. PAGO
LLOPEZA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BECOTA	050-09110-5	3109957	5,002,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REGISTRADO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01 01 SOLICITUDES	1 TRAMITE DE SOL. DE PATENTE DE IN	500,000.00
	TOTAL :	500,000.00

CON: SEISCIENTOS DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N.º. _____

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

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París —el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4—

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.
- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud cuyas prioridades ahora reivindico, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 9 de la Decisión 486 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes del País Miembro del Acuerdo de Cartagena.

4

1

**USO DE GLUTAMINA PARA LA PREVENCIÓN DE DIARREA DE INICIO
TARDÍO INDUCIDA POR IRINOTECAN**

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Este invento revela un método quimioterapéutico que previene o reduce el desarrollo de diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan. Este método incluye la administración de glutamato junto con irinotecan. También está revelado un método de prevención o tratamiento de diarrea de inicio tardío causada por irinotecan. Este método incluye la identificación del paciente bajo riesgo de diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan y administración de una cantidad efectiva de glutamina antes del inicio de la diarrea de inicio tardío inducida por el irinotecan. Esta descripción revela ejemplos de este invento en los cuales la glutamina administrada oralmente fue efectiva en cantidad de tres dosis de 10 gramos por día, el día 1 y 2, siendo el día 1 de administración de irinotecan.

USO DE GLUTAMINA PARA LA PREVENCIÓN DE DIARREA DE INICIO TARDÍO INDUCIDA POR IRINOTECAN

CAMPO TÉCNICO

Este invento está relacionado con la oncología y gastroenterología y más específicamente con la quimioterapia donde está involucrado el irinotecan.

El hidrocloruro de irinotecan (CPT-11; Camptosar[®], Pharmacia & Upjohn) es un agente quimioterapéutico que revela actividad contra un amplio espectro de malignidades incluyendo carcinoma de colon, estómago y pulmones. Irinotecan está aprobado por la FDA (Oficina de Control de Alimentos y Medicinas de Estados Unidos) para el tratamiento de cáncer colorectal metastático y es una droga importante en el manejo de esta enfermedad (Rothenberg, et al., J. Clin. Oncol. 14:1128-1135 (1996); Rougier et al., J. Clin. Oncol. 15:251-260 (1997); Rothenberg, et al., Seminarios sobre Oncología 26:632-639 (1999)). Diarrea es un común efecto secundario de la terapia con irinotecan. Frecuentemente la diarrea presenta una severidad suficiente para determinar la limitación de la dosis de irinotecan hasta debajo de niveles óptimos.

La diarrea relacionada con irinotecan es clasificada en dos tipos, es decir de inicio temprano y retrazado o tardío. Estos dos tipos de diarrea relacionada con irinotecan son tratados diferentemente. La diarrea temprana que típicamente es observada dentro de las 24 horas después de la instilación de irinotecan, es ocasionada colonérgicamente, de duración corta y puede ser prevenida por medio de la administración de atropina (Saliba et al., J.Clin. Oncol. 16:2745-2751 (1998)). La diarrea de inicio tardío inducida por el irinotecan es de factores múltiples con contribución de la dismotilidad y los factores secretores como también un efecto tóxico directo de la droga o de un metabolito conocido como

SN38 en la mucosa intestinal (Saliba et al., supra; Hecht et al., Oncology 12 (Suppl. 6):72-8, 78 (1998). Tanto el irinotecan como el metabolito SN-38 experimentan la recirculación enterohepática, y la concentración del SN-38 ha sido correlacionada con la diarrea en humanos (Sasaki et al., Japan J. Cancer Res. 86: 101-110 (1995); Kudoh et al., Japan J. Cancer Res. 86:406-413 (1995)).

El tiempo de inicio y de la duración de la diarrea de inicio retardado inducida por irinotecan depende de la dosificación (Pitot et al., J. Clin. Oncol. 15:2910-2919 (1997) y de la edad. Los pacientes mayores de 65 años corren más riesgo de diarrea severa (Rougier et al., supra; Pitot et al., supra). En los estudios europeos en los cuales los pacientes han recibido 350 mg/m²/semana durante tres semanas, el tiempo promedio de inicio fue de 5 días y la duración promedio fue de 5 días (Rougier et al., supra). En las pruebas americanas en las cuales los pacientes recibieron 125mg/m²/semana durante 4/6 semanas, el tiempo promedio del inicio fue de 11 días, y la duración promedio fue de 2 días (Pitot et al., supra).

Un tratamiento intensivo de loperamida (2 mg cada 2 horas hasta quedar libre de diarrea por 12 horas) redujo la incidencia de diarrea severa (Abigeres et al., J.Natl. Cancer Inst. 86:446-449 (1994); inyección de HCl de irinotecan de Camptosar[®] - manejo de efectos secundarios, [hppt://www.meds.com/colon/camptosar/management.html](http://www.meds.com/colon/camptosar/management.html)). La modificación de este régimen es decir, 4 mg para empezar, luego 4 mg cada 4 horas, es el tratamiento estándar en los Estados Unidos (Pharmacia- Upjohn, paquete de Irinotecan). En un estudio publicado, el uso de un régimen intensivo de loperamida indicó que la incidencia de diarrea de grado 3-4 disminuyó en 56% de pacientes tratados aplicando el plan semanal x 4 hasta 9 % (Conti et al., J.Clin. Oncol. 14:709-715 (1996)).

Aunque la loperamida y otros opiatos son útiles para el tratamiento de diarrea de inicio tardío inducida por el irinotecan, este efecto secundario aún limita la dosis de irinotecan en muchos pacientes. Para ellos, el medio de prevención o un medio para mejorar el tratamiento de la diarrea de inicio tardío inducida por el irinotecan permitiría más completo aprovechamiento del potencial antitumoral del irinotecan.

RESUMEN DEL INVENTO

Se ha descubierto que la administración de glutamina L previene o reduce de manera significativa el desarrollo de la diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan en pacientes con cáncer que están sometidos a quimioterapia. Por lo tanto, este invento proporciona nuevas composiciones y métodos de quimioterapia. Estas composiciones incluyen glutamina L preparada para prevenir o inhibir en los pacientes la diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan. Estos métodos incluyen la administración a un mamífero, por ejemplo a un humano, una cantidad de irinotecan efectiva terapéuticamente y administración de una cantidad efectiva de glutamina antes del inicio de la diarrea de inicio tardío inducida por el irinotecan.

Preferiblemente, la glutamina debe ser administrada enteralmente, por ejemplo oralmente. Preferiblemente, la glutamina debe ser administrada en dosis de 10 hasta 150 gramos por día. Preferiblemente, la dosis debe ser de 20 hasta 60 gramos por día, por ejemplo aproximadamente 40 o 50 gramos por día. En algunas fórmulas, la dosis de glutamina es aproximadamente de 30 gramos por día. Preferiblemente la dosis diaria debe ser administrada en 2 hasta 12 dosis individuales. En algunas fórmulas, la dosis diaria de glutamina es de tres dosis orales de aproximadamente 10 gramos cada una. Preferiblemente, la dosis de glutamina debe ser administrada los días incluyendo el día 1 y 2, donde el

día 1 es el día de administración de irinotecan. Preferiblemente la dosis de glutamina debe ser administrada incluyendo el día 1, 2 y 3, donde el día 1 es el día de administración del irinotecan. La glutamina puede ser administrada en una preparación, por ejemplo como un componente en una composición que contiene la vitamina A, vitamina C, vitamina E o selenio o una combinación de estos componentes.

Este invento también proporciona un método de prevención o reducción del desarrollo de la diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan. Este método incluye la identificación de un mamífero, por ejemplo un paciente humano, que corre riesgo de presentar diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan, y administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de glutamina antes del inicio de la diarrea de inicio tardío inducida por irinotecan.

Este invento también proporciona un método de tratamiento de diarrea existente con inicio tardío inducida por irinotecan. Este método incluye la administración de una cantidad efectiva de glutamina a un mamífero, por ejemplo un paciente humano, que presenta signos de diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan.

Según el empleo en esta descripción, el término "irinotecan" significa irinotecan y sales farmacéuticamente aprobadas y metabolitos del mismo.

Según el empleo en esta descripción, el término "glutamina" significa glutamina L o glutamina DL, excluyendo los residuos de glutamina incorporados en proteínas.

A menos que se especifique lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado comúnmente conocido por los expertos del campo al cual pertenece este invento. En caso del conflicto, la solicitud presente, incluyendo las definiciones, dominará.

Todas las publicaciones, patentes, y otras referencias mencionadas aquí están incorporadas en forma de referencia.

Los detalles de una o varias estructuras de este invento están presentados con sus descripciones detalladas a continuación. Otras características, objetivos y ventajas de este invento surgen como obvios a lo largo de la descripción detallada y de las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

El uso de irinotecan como agente quimioterapéutico es bien conocido en este campo científico. Ver, por ejemplo, Pazdur, Oncology 12 (Suppl.6):13-21 (1998); Hetch et al., Oncology 12 (Suppl.6):72-78 (1998). La administración de irinotecan en este invento actual puede ser realizada de acuerdo con las prácticas clínicas establecidas, por ejemplo en el tratamiento de cáncer colorectal metastático. Sin embargo, en algunos casos, este invento permite al médico a recetar una dosis más alta de irinotecan que indica el invento anterior debido al efecto calmante que tiene la glutamina sobre la diarrea inducida por el irinotecan. Utilizando esta revelación, el ajuste de la dosis del irinotecan puede efectuar cualquier experto en este campo, sin indebida experimentación.

La glutamina (Gln; 5-amida de ácido glutámico) puede ser sintetizada químicamente o aislada de fuentes naturales. Debido a que la molécula de glutamina contiene un centro quiral, es ópticamente activa. Por lo tanto, la glutamina obtenida por medio de la síntesis química es una mezcla racémica (glutamina DL). Cuando se utiliza glutamina DL la dosis debe ser ajustada a cuenta de cualquier diferencia en la actividad entre los isómeros D y L. En las estructuras predilectas de este invento, se utiliza la glutamina L. La glutamina L está disponible en el mercado como un compuesto puro. Las dietas tradicionales tomadas oralmente generalmente contienen menos de 10 gramos de glutamina por día (Hall et al., Br. J.Surg., 83:305-312, 1996).

La glutamina suplemental puede ser administrada enteralmente o parenteralmente. Las soluciones que contienen glutamina para el uso enteral tiene limitada duración útil de almacenamiento ya que la glutamina se descompone en piroglutamina y amoníaco. La glutamina es estable en soluciones nutrientes estériles por lo menos durante 22 días

cuando es almacenada en 4 °C (Hornsby-Lewis et al., J. Parenter. Enteral Nutr., 18:268-273, 1994). Aunque las píldoras o cápsulas de glutamina pueden ser utilizadas en este invento, estas presentaciones son costosas y contienen cantidades pequeñas de glutamina (500-1000 mg) con respecto a las dosis diarias en la aplicación de este invento. La glutamina en polvo es la forma predilecta debido a su bajo costo, uso fácil, buena absorción, buena tolerancia y seguridad. Para más información sobre la seguridad de la administración oral y parenteral de la glutamina se puede consultar por ejemplo a Hall, Br. J. Surg. 83:305-312 (1996); Ziegler et al., Nutrition, 12(11-12 Suppl):S68-70 (1996); Ziegler et al., J. Parenter. Enter. Nutr., 14:137S-143S (1990).

Preferiblemente, la administración de glutamina debe ser enteral, con la dosis diaria total dividida en dosis separadas administradas durante el curso del día. Esto suscita el contacto con el revestimiento epitelial del intestino. El medio conveniente y efectivo de la administración enteral es la ingestión oral. Dependiendo de la condición del paciente, la administración enteral de glutamina puede ser a través de un medio alternativo, por ejemplo el tubo de alimentación.

La glutamina en polvo prácticamente no tiene sabor. Para la administración enteral, la glutamina en polvo puede ser mezclada con alimentos o bebidas, o disuelta en agua y alimentada por medio del tubo de alimentación. La glutamina mezclada con el alimento o disuelta en líquido puede ser glutamina pura. Como alternativa, la glutamina para el uso en este invento puede ser preparada como un ingrediente activo en cualquier composición farmacéuticamente aprobada. Otros componentes que forman la composición que contiene glutamina pueden ser de varios tipos, incluyendo rellenos inertes, suplementos nutricionales, agentes terapéuticos, condimentos,

colorantes y preservativos. Estas composiciones pueden ser preparadas utilizando cualquier método conocido en este campo científico. Algunos métodos útiles y las composiciones están descritos por ejemplo en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., Easton, PA, 1980). Una preparación de glutamina conveniente para el uso en este invento está disponible en el mercado bajo el nombre de "Glutamine Enriched Antioxidant Formula" (Fórmula Antioxidante Enriquecida de Glutamina) (Cambridge, Nutraceuticals, Cambridge, MA). Esta preparación es vendida en paquetes individuales, cada una contiene: 10 gramos de glutamina L, 10 gramos de proteína, 6,500 IU de vitamina A, (como beta caroteno), 200 mg de vitamina C (como ácido ascórbico), 100 IU de vitamina E (como dl-alfa-tocoferol) y 50 mg de selenio (como selenometionina).

Con la dosis de glutamina de 0.57 g/kg y más, las concentraciones de amoniaco de plasma pueden incrementar (Ziegler et al., J.Parenter. Enteral Nutr. 14:1378-1438 (1990). Por lo tanto, en pacientes cirróticos estas dosis deben ser utilizadas con precaución y los pacientes cirróticos deben estar bajo observación apropiada. En algunas circunstancias clínicas, el uso de la glutamina suplemental oralmente puede ser contraindicado. Por ejemplo, se ha revelado que el catabolismo intestinal de glutamina es responsable del 50% de amoniaco liberado en la vena porta (Weber et al., J.Lab.Clin. Med. 94:27-41 (1979). Por lo tanto en pacientes con hiperamonemia y encefalopatía hepática, puede surgir la necesidad de reducir la dosis de glutamina.

A continuación vamos a ilustrar este invento presentando algunos ejemplos. Los ejemplos están suministrados únicamente como ilustración y no deben ser considerados como limitativos de los términos ni de los principios de este invento de ninguna manera.

EJEMPLOS

El suplemento oral de glutamina fue administrado a 5 pacientes con cáncer tratados con irinotecan. Esto alivió la diarrea con inicio retardado inducida por irinotecan. Este alivio permitió la administración de dosis completa de irinotecan en la subsiguiente quimioterapia.

El primer paciente, un hombre de 65 años de edad con cáncer de colon metastático de 5-fluorouracil-refractario, desarrolló diarrea de 4 grado (según determina el Criterio de la Toxicidad Común del Instituto Nacional de Cáncer) requiriendo hospitalización para la hidratación y descanso del intestino 4 días después de recibir la segunda semana de su primer ciclo de administración de irinotecan en cantidad de 125 mg/m²/semana. El tratamiento intensivo con loperamida no logró controlar la diarrea de este paciente. Se determinó una pausa de dos semanas y el paciente fue tratado nuevamente con el segundo ciclo de quimioterapia con 100 mg/m²/semana lo que resultó en diarrea de primer grado sólo después de 4 semanas de terapia. Durante todos los ciclos subsiguientes de quimioterapia la dosis fue escalonada hasta 125 mg/m²/semana pero siempre acompañada de administración de glutamina. 10 gramos de glutamina L fueron administrados oralmente, empezando en la mañana del tratamiento con irinotecan y posteriormente repetido cada 8 horas durante 48 horas. Esta serie de dosis de glutamina fue administrada después de cada dosis de irinotecan. La dosis de 10 gramos de glutamina fue preparada en un producto comercial fabricado bajo el nombre de "Fórmula Antioxidante Enriquecida con Glutamina" (Cambridge Nutraceuticals, Boston MA). El paciente recibió 30 semanas de terapia de irinotecan de dosis completa sin recurrencia de diarrea > de grado 1. La glutamina fue suficiente para lograr 1 nivel de prevención de diarrea sin

el uso de la loperamida. El tumor del paciente respondió al tratamiento después de 2 semanas de irinotecan.

El segundo paciente, una mujer de 56 años de edad con cáncer metastático y rectal localmente recurrente, con evacuación firme de referencia general < 500 cc/día. Ella recibió 125 mg/m²/semana de irinotecan semanalmente después de no responder al tratamiento con 5-fluorouracil. Después de la segunda semana de tratamiento, la paciente fue admitida a la clínica con vómito de 3 grado, diarrea de 4 grado y >1500 cc/día de evacuación acuosa vía ileostomía. La administración de glutamina en dosis de 10 Gm oralmente 3 veces/día (Fórmula Antioxidante Enriquecida de Glutamina, Cambridge Nutraceuticals, Cambridge, MA) empezó la noche anterior a administración de su siguiente dosis semanal de irinotecan de 100 mg/m²/semana. La paciente continuó recibiendo 10 gramos de glutamina cada 8 horas durante 6 dosis adicionales después de recibir la terapia semanal. La paciente continuó recibiendo la terapia con dosis de 100 mg/m²/semana sin presentar ileostomía acuosa.

Se han tratado otros tres pacientes entre los cuales todos estaban recibiendo terapia con irinotecan para el cáncer colorectal metastático. En todos los tres pacientes, el síntoma de diarrea severa impuso la limitación de la dosis de irinotecan debajo de 125 mg/m². Tomando 10 gramos de glutamina, 3 veces por día durante tres días después del tratamiento con irinotecan, todos los pacientes pudieron volver a la dosis de hasta 125 mg/m² durante las subsiguientes quimioterapias.

A continuación presentamos la descripción de un estudio más prolongado del uso de la glutamina para aliviar la diarrea de inicio tardío relacionada con la terapia con irinotecan. Los objetivos de este estudio incluyen la adquisición de datos adicionales sobre la efectividad de la glutamina en la prevención de diarrea con inicio tardío

inducida por irinotecan; adquisición de información adicional sobre la habilidad de glutamina de permitir el re-escalamiento de la dosis de irinotecan hasta dosis estándar; adquisición de información adicional sobre los potenciales efectos secundarios de la administración de glutamina en el contexto de la terapia con irinotecan y la adquisición de información adicional sobre la eficacia de irinotecan en la terapia de cáncer colorectal metastático en pacientes que reciben glutamina oral, incluyendo la proporción de la respuesta y el tiempo hasta la progresión.

Los criterios de la elegibilidad para la participación en el estudio serán: malignidad documentada para la cual se aplicó terapia con irinotecan, ya sea semanal o cada 3 semanas; diarrea tardía relacionada con irinotecan empezando más de 24 horas después de recibir el irinotecan, y grado 2 de severidad; ausencia de enfermedades crónicas de diarrea (más de 4 evacuaciones diarias durante más de 4 semanas); condiciones médicas y psicológicas suficientes para tolerar la terapia; y ausencia de radiación concurrente en el abdomen. Los pacientes considerados elegibles deben tener registrado el nivel de dosis reciente de irinotecan y deben haberse recuperado de la toxicidad de irinotecan hasta el nivel de diarrea de grado 1. La terapia de ese episodio de diarrea debe haber concluido.

Los pacientes anotados en el estudio inicial serán tratados con dosis más baja de irinotecan que aquella que causó la diarrea durante el tratamiento anterior, según indicamos abajo.

TABLA 1: PACIENTES CON TERAPIA SEMANAL

Dosis de irinotecan la cual provocó al menos diarrea de grado 2	Dosis de irinotecan la cual debe ser aplicada durante las siguientes dos semanas en combinación con glutamina oral

125 mg/m2	100 mg/m2
100 mg/m2	75 mg/m2
75 mg/m2	50 mg/m2

TABLA 2: PACIENTES CON TERAPIA DE IRINOTECAN CADA 3 SEMANAS

Dosis de irinotecan la cual provocó al menos diarrea de grado 2	Dosis de irinotecan la cual debe ser aplicada durante el siguiente ciclo en combinación con glutamina oral
350 mg/m2	325 mg/m2
325 mg/m2	300 mg/m2
300 mg/m2	275 mg/m2
275 mg/m2	250 mg/m2
250 mg/m2	225 mg/m2

Cada dosis de glutamina de 10 gramos es presentada en forma de la Fórmula Antioxidante Enriquecida con Glutamina (Cambridge Nutraceuticals, Boston, MA). Cada dosis de glutamina es mezclada en un líquido frío no ácido y tomada rápidamente. La glutamina es administrada oralmente en dosis de 10 gramos, tres veces por día durante 2 o 3 días después de cada dosis de irinotecan.

El subsiguiente re-escalonamiento de la dosis de irinotecan para pacientes que reciben terapia semanal será como sigue. Los pacientes recibirán dos cursos semanales del nivel de dosis indicada arriba. Luego los pacientes serán sometidos al re-escalonamiento de la dosis según indicamos abajo, siempre y cuando el paciente no haya experimentado mayor diarrea que grado 1.

TABLA 3: PACIENTES CON TERAPIA SEMANAL

Dosis inicial de irinotecan con suplemento de glutamina	Dosis de irinotecan la cual debe ser aplicada durante el resto del ciclo en combinación con Gln oral
100 mg/m ²	125 mg/m ²
75 mg/m ²	100 mg/m ²

Subsiguientemente, si se aplica dos semanas adicionales de terapia sin empeoramiento mayor que diarrea de grado 1, entonces la dosis puede ser re-escalada nuevamente a un máximo de 125 mg/m²/semana.

El re-escalamiento de la dosis de irinotecan para pacientes que reciben ciclos de terapia de 3 semanas será como indica la Tabla 4 abajo.

TABLA 4: PACIENTES CON TERAPIA CADA 3 SEMANAS

Dosis de irinotecan con suplemento de glutamina	Dosis de irinotecan la cual debe ser aplicada durante el siguiente ciclo con suplemento de Gln oral
325 mg/m ²	350 mg/m ²
300 mg/m ²	325 mg/m ²
275 mg/m ²	300 mg/m ²
250 mg/m ²	275 mg/m ²

En los ciclos subsiguientes, la dosis puede ser re-escalada nuevamente si no se presenta el síntoma de diarrea mayor de grado 1, hasta un máximo de 350 mg/m² cada 3 semanas.

El procedimiento en el caso de ruptura de diarrea será como sigue. Todos los pacientes en el estudio serán atendidos prontamente considerando el uso de terapia intensiva de loperamida si surge el síntoma de diarrea severa. Si el tratamiento con loperamida no logra controlar la diarrea, tratamiento adicional debe ser aplicado según la discreción

del médico tratante. Si el paciente desarrolla diarrea mayor de grado 2 a pesar del uso oral de glutamina la terapia debe ser detenida y el tratamiento posterior dependerá del médico tratante.

No se espera toxicidad causada por la glutamina oral. Si el paciente ha recaído en diarrea de grado 2 o mayor a pesar del uso oral del suplemento de glutamina, debe ser retirado de la terapia y su tratamiento posterior será dirigido por su médico tratante.

Para participar en este procedimiento no se requiere de estudios de laboratorio o radiográficos. Los pacientes van a ser chequeados por su médico regular tratante a través del curso de la terapia. Los pacientes van a ser observados en este estudio durante el tiempo que continúan recibiendo irinotecan.

Los pacientes deben ser atendidos semanalmente con respecto a los síntomas de diarrea o cualquier otro efecto secundario mientras continúan recibiendo irinotecan, o cada 3 semanas si están recibiendo terapia a base de cada 3 semanas.

Si los pacientes presentan la recidiva de diarrea de grado > 2 a pesar del uso oral del suplemento de glutamina, van a ser sacados de la terapia regular y su tratamiento será conducido por su médico tratante.

OTRAS ESTRUCTURAS

Hemos presentado varias estructuras de este invento. Sin embargo, es obvio que se puede efectuar varias modificaciones sin la necesidad de alejarse de los principios y términos de este invento. Por lo tanto, todas las otras estructuras se encuentran protegidas por las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES:

1. Una composición que comprende una cantidad efectiva de glutamina para el uso en tratamiento de diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan.
2. El uso de la glutamina para la fabricación de un medicamento para tratar la diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de glutamina es desde 10 hasta 150 gramos por día.
4. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de glutamina es desde 20 hasta 60 gramos por día.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de glutamina es aproximadamente de 30 gramos por día.
6. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de glutamina es dividida en 2 hasta 12 dosis individuales administradas periódicamente durante el día.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de glutamina consiste de 3 dosis de aproximadamente 30 gramos cada una.
8. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de

glutamina es administrada el mismo día de la administración de irinotecan.

9. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la dosis de glutamina es administrada el mismo día de la administración de irinotecan, y nuevamente el día siguiente.
10. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la composición o el medicamento además comprende una o varias vitaminas, entre ellas la vitamina A, vitamina C, vitamina E.
11. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la composición o el medicamento además comprende proteína.
12. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la composición o el medicamento además comprende selenio.
13. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la composición o el medicamento es administrado antes del inicio del síntoma de diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan.
14. La composición de acuerdo con la reivindicación 1 o su aplicación según la reivindicación 2, donde la composición o el medicamento es administrado después del inicio del síntoma de diarrea con inicio tardío inducida por irinotecan.

Extracto de
folios publicas
21 202050
Nov 5 2002

tarjetas 22 y 23
tarjetas
A

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

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Indicaciones y Observaciones: Folios: 23

Fecha (dd/mm/aa): 22/01/2014

Fecha (dd/mm/aa): 22/01/2014

Dependencia: ESE DAVICOL. DE LOS SERVICIOS

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA

REFERENCIA:	Radicación No.	01-2004
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0946
	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 el documento que acredita la representación, debidamente otorgado, a quien adelanta la actuación administrativa. Adicionalmente, deberá presentar el certificado de existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

- 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

29 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

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 aliple 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@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia