



PETITORIO

REGISTRO DE PATENTES Y MARCAS
Radicación: 01037346
Fecha (RC): 2001-02-01 15:23:09
Trámite: C22 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTIC
Declaración: 822 DIVISION DE MARCAS CERCIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE.
2000-3

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad.

2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ELI LILLY AND COMPANY ✓ Dirección: Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de América. Teléfono: 3 17 276 3425 Fax: 317 276 3861 E-mail: Domicilio: Indianapolis, Estado de Indiana, Estados Unidos de América ✓	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
--------------------	--	---

3 REPRESENTANTE APODERADO (74)	Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA ✓ Dirección: CALLE 72 No. 5-83 PISO 5 Teléfono: 3 2664270 Fax: 2 126426 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 17'159.681 TP 10.784
--------------------------------	---	---

4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: Bernd Ulrich Riebeschl y Jens Kemken ✓ Dirección: Ernst-Mittelbach-Ring 15, 22455 Hamburg y Thuerreystr. 11, 22419 Hamburg, Alemania Teléfono: 317 276 3425 Fax: 317 276 3861 E-mail: Domicilio: HAMBURGO-ALEMANIA ✓	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número _____
---------------------	--	---

5 TITULO (54) "COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE PEMETREXED"

6 Clasificación Internacional (51) A61K 31/519

7 Prioridad SI ☒ NO ☐ D.486	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	GB	04-02-00 ✓	0002891.4
	GB	09-08-00 ✓	0019599.0

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:
6 meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐

9 Comprobante de pago No. 4,760 Fecha Febrero 1/01

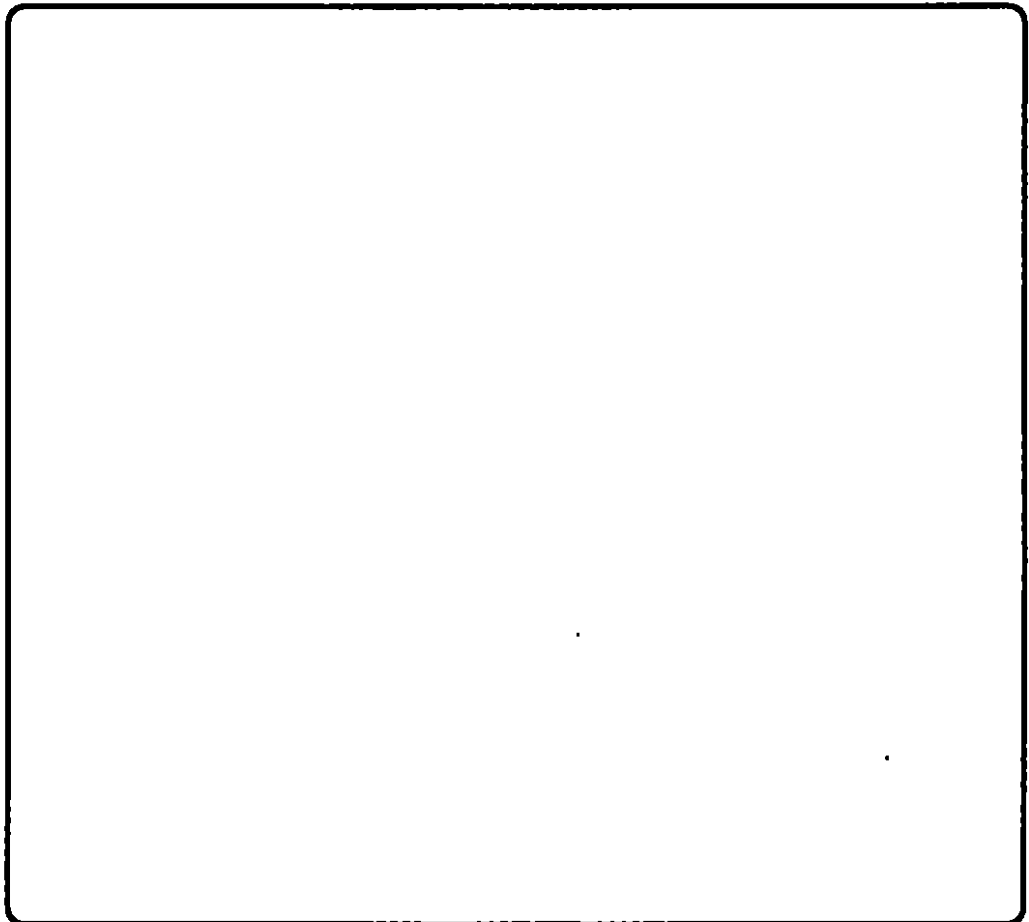
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Representación legal si fuere el caso 11.271
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones.
- ☐ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.

||||

11 FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: JOSE ANTONIO LOREDA

FIRMA:



C.C. 17.159.681

T.P. 10.784

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.



LIBRERIA Y OFICINA
Folios: 20
15:25:00
ES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
ON: DE CUENTA CRONICAS

1194 1195 1196 1197 1198 1199 1200 1201 1202 1203 1204 1205 1206 1207 1208 1209 1210 1211 1212 1213 1214 1215 1216 1217 1218 1219 1220 1221 1222 1223 1224 1225 1226 1227 1228 1229 1230 1231 1232 1233 1234 1235 1236 1237 1238 1239 1240 1241 1242 1243 1244 1245 1246 1247 1248 1249 1250 1251 1252 1253 1254 1255 1256 1257 1258 1259 1260 1261 1262 1263 1264 1265 1266 1267 1268 1269 1270 1271 1272 1273 1274 1275 1276 1277 1278 1279 1280 1281 1282 1283 1284 1285 1286 1287 1288 1289 1290 1291 1292 1293 1294 1295 1296 1297 1298 1299 1300 1301 1302 1303 1304 1305 1306 1307 1308 1309 1310 1311 1312 1313 1314 1315 1316 1317 1318 1319 1320 1321 1322 1323 1324 1325 1326 1327 1328 1329 1330 1331 1332 1333 1334 1335 1336 1337 1338 1339 1340 1341 1342 1343 1344 1345 1346 1347 1348 1349 1350 1351 1352 1353 1354 1355 1356 1357 1358 1359 1360 1361 1362 1363 1364 1365 1366 1367 1368 1369 1370 1371 1372 1373 1374 1375 1376 1377 1378 1379 1380 1381 1382 1383 1384 1385 1386 1387 1388 1389 1390 1391 1392 1393 1394 1395 1396 1397 1398 1399 1400 1401 1402 1403 1404 1405 1406 1407 1408 1409 1410 1411 1412 1413 1414 1415 1416 1417 1418 1419 1420 1421 1422 1423 1424 1425 1426 1427 1428 1429 1430 1431 1432 1433 1434 1435 1436 1437 1438 1439 1440 1441 1442 1443 1444 1445 1446 1447 1448 1449 1450 1451 1452 1453 1454 1455 1456 1457 1458 1459 1460 1461 1462 1463 1464 1465 1466 1467 1468 1469 1470 1471 1472 1473 1474 1475 1476 1477 1478 1479 1480 1481 1482 1483 1484 1485 1486 1487 1488 1489 1490 1491 1492 1493 1494 1495 1496 1497 1498 1499 1500 1501 1502 1503 1504 1505 1506 1507 1508 1509 1510 1511 1512 1513 1514 1515 1516 1517 1518 1519 1520 1521 1522 1523 1524 1525 1526 1527 1528 1529 1530 1531 1532 1533 1534 1535 1536 1537 1538 1539 1540 1541 1542 1543 1544 1545 1546 1547 1548 1549 1550 1551 1552 1553 1554 1555 1556 1557 1558 1559 1560 1561 1562 1563 1564 1565 1566 1567 1568 1569 1570 1571 1572 1573 1574 1575 1576 1577 1578 1579 1580 1581 1582 1583 1584 1585 1586 1587 1588 1589 1590 1591 1592 1593 1594 1595 1596 1597 1598 1599 1600 1601 1602 1603 1604 1605 1606 1607 1608 1609 1610 1611 1612 1613 1614 1615 1616 1617 1618 1619 1620 1621 1622 1623 1624 1625 1626 1627 1628 1629 1630 1631 1632 1633 1634 1635 1636 1637 1638 1639 1640 1641 1642 1643 1644 1645 1646 1647 1648 1649 1650 1651 1652 1653 1654 1655 1656 1657 1658 1659 1660 1661 1662 1663 1664 1665 1666 1667 1668 1669 1670 1671 1672 1673 1674 1675 1676 1677 1678 1679 1680 1681 1682 1683 1684 1685 1686 1687 1688 1689 1690 1691 1692 1693 1694 1695 1696 1697 1698 1699 1700 1701 1702 1703 1704 1705 1706 1707 1708 1709 1710 1711 1712 1713 1714 1715 1716 1717 1718 1719 1720 1721 1722 1723 1724 1725 1726 1727 1728 1729 1730 1731 1732 1733 1734 1735 1736 1737 1738 1739 1740 1741 1742 1743 1744 1745 1746 1747 1748 1749 1750 1751 1752 1753 1754 1755 1756 1757 1758 1759 1760 1761 1762 1763 1764 1765 1766 1767 1768 1769 1770 1771 1772 1773 1774 1775 1776 1777 1778

התאריך	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103	104	105	106	107	108	109	110	111	112	113	114	115	116	117	118	119	120	121	122	123	124	125	126	127	128	129	130	131	132	133	134	135	136	137	138	139	140	141	142	143	144	145	146	147	148	149	150	151	152	153	154	155	156	157	158	159	160	161	162	163	164	165	166	167	168	169	170	171	172	173	174	175	176	177	178	179	180	181	182	183	184	185	186	187	188	189	190	191	192	193	194	195	196	197	198	199	200	201	202	203	204	205	206	207	208	209	210	211	212	213	214	215	216	217	218	219	220	221	222	223	224	225	226	227	228	229	230	231	232	233	234	235	236	237	238	239	240	241	242	243	244	245	246	247	248	249	250	251	252	253	254	255	256	257	258	259	260	261	262	263	264	265	266	267	268	269	270	271	272	273	274	275	276	277	278	279	280	281	282	283	284	285	286	287	288	289	290	291	292	293	294	295	296	297	298	299	300	301	302	303	304	305	306	307	308	309	310	311	312	313	314	315	316	317	318	319	320	321	322	323	324	325	326	327	328	329	330	331	332	333	334	335	336	337	338	339	340	341	342	343	344	345	346	347	348	349	350	351	352	353	354	355	356	357	358	359	360	361	362	363	364	365	366	367	368	369	370	371	372	373	374	375	376	377	378	379	380	381	382	383	384	385	386	387	388	389	390	391	392	393	394	395	396	397	398	399	400	401	402	403	404	405	406	407	408	409	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419	420	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430	431	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441	442	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452	453	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463	464	465
--------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

SECRET

[illegible][illegible]

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038
--

==> 2000-01-01 00:00:00

 100-441117-100
 100-441117-100

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 350 5220
e-mail: info@slc.gov.co
www.slc.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:

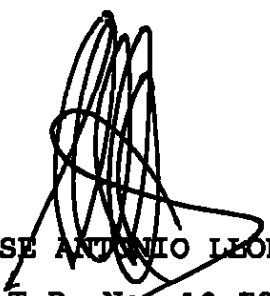
- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante 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 cuya prioridad 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.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 11.271. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLOREDA

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención provee una composición farmacéutica incluyendo pemetrexed; al menos un antioxidante seleccionado del grupo compuesto por monotioglicerol, L-cisteína, y ácido tioglicólico; y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La formulación farmacéutica es apropiada para administración líquida parenteral.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

La presente invención se refiere a una composición líquida incluyendo el conocido compuesto pemetrexed, en particular, la presente invención se refiere a una composición líquida incluyendo pemetrexed y un antioxidante; composición líquida que es estable y farmacéuticamente elegante.

Ciertos antimetabolitos del ácido fólico son conocidos como agentes antineoplásicos. Estos compuestos inhiben la conversión enzimática que envuelve derivados enzimáticos del ácido fólico. Uno de tales compuestos, descrito por la patente de Estados Unidos 5,344,932 se encuentra actualmente en desarrollo para uso potencial como agente farmacéutico. Este compuesto, conocido como "pemetrexed", es más deseablemente formulado en un líquido concentrado para administración en forma de dosificación por infusión. El Disodio Pemetrexed es el ingrediente activo en el medicamento contra el cáncer ALIMTA ahora en desarrollo clínico por Ely Lilly and Company.

Las revelaciones de formulación de la patente US 5,344,932 proveen que los compuestos allí reivindicados pueden ser administrados parenteralmente.

Una solución lista para reconstituir, estable, y lista para su uso que pudiera ser almacenada a temperatura ambiente es especialmente deseable para un producto farmacéutico tal como el pemetrexed, en el cual tal formulación lista para ser empleada provee más fácil y segura manipulación, almacenamiento y distribución. Es particularmente deseable si la formulación estable puede prepararse sin el uso de técnicas de secado en frío. La formulación líquida deseable puede ofrecer una seguridad aumentada para el manejo de materiales citotóxicos. Más aún, una formulación estable y lista para su empleo es más aceptable para el consumidor.

Se descubrió que una simple solución salina isotónica de pemetrexed no es farmacéuticamente aceptable para propósitos comerciales debido a la degradación de la solución de formar sustancias relativas inaceptables. Ahora se ha descubierto que

soluciones líquidas de pemetrexed farmacéuticamente aceptables, concentradas y listas para su empleo pueden prepararse cuando la formulación incluye ciertos antioxidantes, incluyendo monotioglicerol, L-cisteína y ácido tioglicólico. Otros antioxidantes fueron estudiados, sin embargo, sorprendentemente, de los antioxidantes estudiados, únicamente esos proveyeron las características de formulación deseadas aquí descritas.

La formulación reivindicada exhibe estabilidad aceptable, retiene una apariencia farmacéuticamente deseable, mantiene la estabilidad enantiomérica deseada y cumple con el deseo del proveedor de cuidado de la salud de una formulación líquida, estable y lista para su uso. Adicionalmente, la formulación aquí provista, es apropiada para dosificación parenteral, puede ser entregada al proveedor de cuidado de la salud en un vial transparente y puede almacenarse a temperaturas por encima de 4° (cuatro) Celsius en un estado altamente concentrado.

La presente invención muestra la necesidad de una formulación farmacéuticamente estable de pemetrexed líquido que tenga tanto estabilidad en el color, como una aceptable estabilidad en almacenaje en lo que tiene que ver con el mantenimiento de la forma de dosificación de la solución y evitando degradación inaceptable a sustancias relacionadas indeseables. Adicionalmente, las formulaciones reivindicadas pueden ser diluidas a las concentraciones deseadas de administración por el proveedor de cuidados de la salud. Finalmente, las formulaciones aquí provistas no requieren la adición de ningún preservativo, diferente del antioxidante, para retener la concentración y estabilidad deseadas.

La presente invención particularmente provee una composición farmacéutica que comprende:

- a. Pemetrexed**
- b. Al menos un antioxidante seleccionado de entre el grupo consistente en:**
 - i) monotioglicerol**

- ii) L-cisteína
- iii) ácido tioglicólico; y

c. Un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los tres antioxidantes son efectivos de manera única para la formulación reivindicada. Sorprendentemente, antioxidantes comunes, tales como metabisulfito de sodio, ácido ascórbico, sodio EDTA, gentisato de monoetanolamina, sulfoxilato de sodio formaldehído, bisulfito de sodio, no proveyeron las características deseadas en la formulación.

Un antioxidante especialmente preferido es monotioglicerol.

La concentración de monotioglicerol es más preferiblemente desde aproximadamente 1 parte por millón a 8.0 mg/ml, concentración que puede ser optimizada para una formulación dada basada en la concentración de oxígeno en contacto con la formulación. La concentración de monotioglicerol puede ser preferiblemente de al menos 0.6 mg/ml, más preferiblemente de al menos 0.8 mg/ml, especialmente preferible es al menos 1.0 mg/ml. La concentración de monotioglicerol es preferiblemente de hasta 6 mg/ml más preferiblemente de hasta 5 mg/ml y aún más preferiblemente de hasta 3 mg/ml.

Puede preferirse que la concentración de monotioglicerol sea de desde aproximadamente 0.6 mg/ml hasta aproximadamente 6 mg/ml. Más preferiblemente, la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 0.8 mg/ml hasta aproximadamente 5.0 mg/ml. Es especialmente preferido que la concentración de monotioglicerol sea de al menos 1.0 mg/ml. Una concentración especialmente deseada es de desde aproximadamente 1.40 mg/ml hasta aproximadamente 3.0 mg/ml. Otra concentración deseada es de desde aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 3 mg/ml. Otra concentración de monotioglicerol preferida es de desde aproximadamente 1.2 mg/ml hasta aproximadamente 2.4 mg/ml.

En general, la concentración de monotioglicerol, L-cisteina o ácido tioglicólico son más preferiblemente de desde aproximadamente 1 parte por millón hasta 8.0 mg/ml, concentración que puede ser optimizada para una formulación dada basada en la concentración de oxígeno en contacto con la formulación. La L-cisteina o el ácido tioglicólico son a menudo más efectivos a un pH más alto. Puede ser preferido que la concentración de monotioglicerol, L-cisteina o ácido tioglicólico sea de desde aproximadamente 1.0 mg/ml hasta aproximadamente 6 mg/ml. Más preferiblemente la concentración de monotioglicerol, L-cisteina o ácido tioglicólico es de desde aproximadamente 0.8 mg/ml hasta aproximadamente 5.0 mg/ml. Es especialmente preferido que la concentración de monotioglicerol, L-cisteina o ácido tioglicólico sea de al menos 1.0 mg/ml. Una concentración especialmente deseada para monotioglicerol, L-cisteina o ácido tioglicólico es de desde 1.40 mg/ml hasta aproximadamente 3 mg/ml. Otra concentración deseada es de desde aproximadamente 2 mg/ml hasta aproximadamente 3 mg/ml. Otra concentración preferida de monotioglicerol, L-cisteina o ácido tioglicólico es de desde aproximadamente 1.2 mg/ml hasta aproximadamente 2.4 mg/ml. Es preferible tener una concentración de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta 7 mg/ml. Cuando el antioxidante es monotioglicerol o L-cisteina, el rango preferido de concentración es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 10.0 mg/ml.

La concentración de L-cisteina es preferiblemente mayor que 0.1 (un décimo) mg/ml, más preferiblemente mayor que 0.5 (medio) mg/ml y más preferiblemente mayor que 1 (un) mg/ml.

La concentración de L-cisteina es preferiblemente menor que 10 (diez) mg/ml, más preferiblemente menor que 8 (ocho) mg/ml y más preferiblemente menor que 6 mg/ml.

La concentración de ácido tioglicólico es preferiblemente mayor que 0.1 (un décimo) mg/ml, más preferiblemente mayor que 0.5 (medio) mg/ml y más preferiblemente mayor que 1 (un) mg/ml.

La concentración de ácido tioglicólico es preferiblemente menor que 10 (diez) mg/ml, más preferiblemente menor que 8 (ocho) mg/ml y más preferiblemente menor que 6 (seis) mg/ml.

Adicionalmente, también pueden ser usadas en esta invención combinaciones de los tres antioxidantes, seleccionadas de monotioglicerol, L-cisteína o tioglicerol.

La concentración de pemetrexed es preferiblemente de desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 100 mg/ml. Es especialmente preferido que la concentración de pemetrexed sea de desde aproximadamente 30 mg/ml hasta aproximadamente 70 mg/ml. Otra realización preferida es cuando la concentración de pemetrexed es de desde aproximadamente 35 mg/ml hasta aproximadamente 50 mg/ml. Otra realización preferida es una concentración de pemetrexed de desde aproximadamente 38 mg/ml hasta aproximadamente 44 mg/ml. Una concentración especialmente preferida de pemetrexed es de aproximadamente 40 mg/ml.

Como es utilizado aquí, el término "pemetrexed" se refiere a sales estables, ácidos y bases libres de él derivadas. El término incluye, por ejemplo, el ácido libre, los metales alcalinos aceptables farmacéuticamente, metales terrosos alcalinos, metales no tóxicos, amonio, y sales de amonio sustituidas, tales como por ejemplo, el sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, aluminio, zinc, amonio, trimetilamonio, trietilamonio, mono-etanolamonio, trietanolamonio, piridinio, piridinio sustituido y similares. Las sales de amonio sustituido son un grupo especialmente preferido de sales.

Como es utilizado aquí, el término "excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un portador de formulación aceptable farmacéuticamente, solución o aditivo para mejorar las características de la formulación. Tales aditivos son bien conocidos por el versado en la materia. Mientras que cualquier diluyente aceptable farmacéuticamente es apropiado, un excipiente especialmente preferido para administración parenteral es solución salina. Por ejemplo, cloruro de sodio, manitol y similares.

La sal disodio de pemetrexed es particularmente preferida para uso en la presente formulación.

El pH de la formulación es más preferiblemente de desde aproximadamente 5.5 hasta aproximadamente 12. La formulación es más preferiblemente desde aproximadamente pH 7 hasta aproximadamente 11. Es especialmente deseado que el pH de la formulación sea de desde 8.0 hasta 9.0. Es aún más preferido que el pH sea de desde 8 hasta 9 cuando el antioxidante es monotioglicerol. Cuando el antioxidante es L-cisteína o ácido tioglicólico o cualquier sal de ellos, entonces el pH preferido es de desde aproximadamente 8 hasta aproximadamente 10. El versado en la materia apreciará que las combinaciones de esos antioxidantes pueden proveer nuevos rangos preferidos de pH. Modificaciones estándar de la composición pueden proveer composiciones de varios pH dentro de la contemplación de esta invención.

Es generalmente preferido que el proceso para preparar la formulación incluya el uso de una purga de gas inerte. Tales gases inertes son por ejemplo, nitrógeno, argón y similares. El uso de un aislador para mantener condiciones de bajo oxígeno es deseable, pero no requerido para el almacenamiento de la presente formulación.

Mientras cualquier tapón farmacéuticamente aceptable puede utilizarse para sellar el vial que contiene la formulación es preferible sellar el vial con un tapón siliconado. Un tapón esterilizado cubierto con teflón es deseable para sellar el vial de almacenamiento.

La mayoría de viales o contenedores de formulaciones líquidas farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para dispensar la formulación reivindicada. Es deseable que el recipiente minimice la concentración de oxígeno que alcanza la formulación. Por lo tanto viales o ampollas son recipientes especialmente deseados para la formulación reivindicada. Un vial sellado es especialmente deseado para propósitos comerciales en la mayoría de los países.

El versado en la materia apreciará que el empleo de viales depirogenados prelavados son deseados para el almacenamiento de una formulación líquida estéril para uso parenteral. El vial puede ser coloreado, sin embargo, un vial transparente es aceptable para almacenar la formulación. Cualquier material farmacéuticamente aceptable puede utilizarse para hacer el contenedor de la formulación, sin embargo, el vidrio es el material contenedor especialmente preferido. Un vial de vidrio es un contenedor preferido. Otros materiales de empaque para parenterales como los viales plásticos son también opciones preferidas. Por ejemplo, los viales plásticos pueden ser útiles. Puede ser deseable proteger la solución voluminosa de la luz durante el proceso de preparación de la formulación, sin embargo, tal protección no se requiere para la presente formulación. La formulación resultante puede ser esterilizada utilizando métodos conocidos en la técnica. Tales métodos de esterilización pueden incluir, por ejemplo, filtración estéril o calentamiento. Es especialmente benéfico que la presente formulación reivindicada es estable durante la esterilización al calor.

Se prefiere que el espacio de cabeza del vial contenga menos de aproximadamente 8% (ocho por ciento) en volumen de oxígeno, sin embargo, el espacio de cabeza del vial puede contener más de 8% de oxígeno si se ajustan apropiadamente otras condiciones de la formulación. Es más preferido que el espacio de cabeza del vial contenga de desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 5% de oxígeno. Es especialmente preferido que el espacio de cabeza contenga desde aproximadamente 3% hasta aproximadamente 5% de oxígeno. Es aún más preferido que el espacio de cabeza contenga menos de aproximadamente 1 (una) ppm de oxígeno. También es preferido cuando el contenido de oxígeno del espacio de cabeza es de menos de aproximadamente 0.1% (un décimo por ciento) en volumen de oxígeno. También es una condición preferida que el espacio de cabeza del vial contenga menos de aproximadamente 1% (uno por ciento) de oxígeno.

El espacio de cabeza del vial puede ajustarse para minimizar el contacto de la formulación con oxígeno. Es generalmente deseable que el espacio de cabeza no sea mayor

que 1/3 (un tercio) del volumen total del contenido, Con el relleno ocupando al menos 2/3 (dos tercios) del volumen total del contenedor. Por ejemplo, sería preferible que 5 ml de relleno se utilizaran para un vial de 7.5 ml. Si se desea una proporción mayor entre espacio de cabeza y relleno, entonces la concentración de antioxidante puede ser ajustada como sea necesario.

La formulación farmacéutica aquí provista, es apropiada tanto para uso clínico en humanos como para uso veterinario en animales.

Pemetrexed puede prepararse utilizando los procesos descritos en la patente de Estados Unidos 5,473,071, aquí incorporada enteramente como referencia. Las composiciones de pemetrexed son útiles en el tratamiento del cáncer, como se describe en la patente 5,344,932, al igual que en Seminars in Oncology, Vol. 26, No. 2, Supplement 6 (April 1999).

El monotioglicerol está comercialmente disponible de proveedores de productos químicos finos que son bien conocidos por el versado en la materia. Para mayor claridad, Monotioglicerol tiene el número de Chemical Abstracts: 96-27-5.

De forma similar, L-cisteína (CAS: 52-90-4), hidrocloreto monohidrato de L-cisteína (CAS: 7048-04-6), hidrocloreto monohidrato anhidro de L-cisteína (CAS: 52-89-1), y ácido tioglicólico (CAS: 68-11-1) están disponibles de proveedores de productos químicos finos.

Descripción de realizaciones preferidas

La presente invención se ve más completamente mediante los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Pemetrexed fue preparado como una solución de 40 mg/ml en agua. Monotioglicerol se preparó como una solución de 2.4 mg/ml utilizando agua para

inyección. El pH de la solución de monotioglicerol se ajustó a 8.5 utilizando hidróxido de sodio.

La solución voluminosa se protegió de la luz. La solución se purgó con nitrógeno por veinte minutos y luego se esterilizó por filtrado. La formulación se dispensó en viales prelavados depirogenados y estos se taparon con tapones cubiertos de teflón, prelavados y pre-esterilizados. Las tapas se aseguraron utilizando un doblador de tapas. Los pasos de filtrado estéril y dispensado se llevaron a cabo utilizando un aislador de nitrógeno (5% en volumen de oxígeno).

Los viales llenos de solución se esterizaron al calor.

Ejemplo 2

Una composición farmacéutica se preparó sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1, salvo que el antioxidante fue 0.03% L-cisteina y la concentración de pemetrexed fue de cuatro por ciento (4%).

Ejemplo 3

Una composición farmacéutica se preparó sustancialmente como se describe en el Ejemplo 1, salvo que el antioxidante fue 0.03% tioglicolato y la concentración de pemetrexed fue de cuatro por ciento (4%).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - a) pemetrexed;
 - b) al menos un antioxidante seleccionado del grupo que consiste de:
 - i) monotioglicerol,
 - ii) L-cisteina y
 - iii) ácido tioglicólico
 - b) un excipiente farmacéuticamente aceptable
2. Una composición farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 1 en donde la composición es una formulación líquida apropiada para administración parenteral.
3. Una composición farmacéutica como las reivindicadas en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 en donde el pemetrexed es la sal disodio.
4. Una composición farmacéutica como las reivindicadas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el antioxidante es monotioglicerol.
5. Una composición farmacéutica como las reivindicadas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 1 (una) parte por millón hasta aproximadamente 8 (ocho) miligramos por mililitro.
6. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 5 en donde la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 1 (un) mg/ml hasta aproximadamente 6 (seis) mg/ml.
7. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 6 en donde la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 1 (un) mg/ml hasta aproximadamente 2.5 (dos y medio) mg/ml.

8. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 4 en donde la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 0.5 (medio) mg/ml hasta aproximadamente 3 (tres) mg/ml.
9. Una composición farmacéutica como las reivindicadas en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el antioxidante es L-cisteina.
10. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 9 en donde la concentración de L-cisteina es de desdeaproximadamente 1 (una) parte por millón hasta aproximadamente 8 (ocho) mg/ml.
11. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 10 en donde la concentración de L-cisteina es de desde aproximadamente 1 (un) mg/ml hasta aproximadamente 6 (seis) mg/ml.
12. Una composición farmacéutica como las de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el antioxidante es ácido tioglicólico.
13. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 12 en donde la concentración de ácido tioglicólico es de desde aproximadamente 1 (una) parte por millón hasta aproximadamente 8 (ocho) mg/ml.
14. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 13 en donde la concentración de ácido tioglicólico es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 6 (seis) mg/ml.
15. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 4 en donde la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 10 (diez) mg/ml.

16. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 15 en donde la concentración de monotioglicerol es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 6 (seis) mg/ml.
17. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 9 en donde L-cisteina es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml.
18. Una composición farmacéutica como la reivindicación 17 en donde la L-cisteina es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 6 (seis) mg/ml.
19. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 12 en donde el ácido tioglicólico es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 10 (diez) mg/ml.
20. Una composición farmacéutica como la de la reivindicación 19 en donde el ácido tioglicólico es de desde aproximadamente 0.1 (un décimo) mg/ml hasta aproximadamente 6 (seis) mg/ml.

Se retira folio 18.
extracto azeite

Se retiraron folios 19 y 20

Targetos

~~27~~ 27-03-01

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

Fecha: _____



19

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 01-7346

Fecha: 3 de abril del 2001.

Se certifica que:

Desde fecha 2 de diciembre de 1986,
del folio 51.851 al folio 51.857 del
libro de Protocolo N° 174, obra el
documento N° 11.271 conferido por ELI
LILLY AND COMPANY

domiciliado(a) en Indianapolis -
Indiana. E.U.A.

al doctor JOSE LLORED CAMACHO, ALFONSO
LLORED CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Revisado _____.

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

73
20**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
JOSE ANTONIO LLOREDA
Representante

REFERENCIA:

Radicación No.	01-7348
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Oficio No.	1065
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

19 ABR. 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 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@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia