



CSA836172

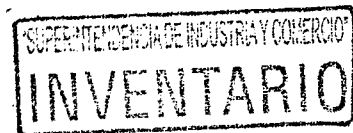
Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-66425

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

METODO PARA TRATAR LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 227/00

71. SOLICITANTE

EMISHPERE TECHNOLOGIES, INC.

DOMICILIO

Cedar Knolis, Estado de New Jersey, E.U.A.

74. APODERADO

LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON
CODIGO No.5371

22. BOGOTÁ, D.C., 2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-066425-00000-0000

Fecha: 2010-06-02 14:20:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I



Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **EMISHPERE TECHNOLOGIES, INC.**

Dirección: 240 Cedar Knolis Road # 200

Nacionalidad o domicilio: Cedar Knolis, Estado de New Jersey, E.U.A.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON**

Dirección: Carrera 13 No. 37-43 Piso 12

Teléfono: 285 74 60 Fax: 285 92 67
E-mail info@castillograu.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

Cual _____
Número 79.397.879 de TP 68.995 del Bogotá C.S.J.

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: Cristina CASTELL - Laura KRAGIE

Dirección c/o Emisphere Technologies Inc., 765 Old Saw Mill River Road - Pob 71091

Nacionalidad o Domicilio: Tarrytown, NY. - Chevy Chase, MD. (E.U.A.)

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2008/082064 Fecha: 31/10/2008

Publicación Internacional No. WO 2009/059188 A1 Fecha: 07/05/2009

6

Título (54) METODO PARA TRATAR LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

7

Clasificación Internacional (51) C07C 227/00 ; A61K 31/70 ; C07B 43/00

8

Prioridad

Si ☒ No ☐

(33) País de origen
E.U.A.

(32) Fecha

02.11.2007 -
09.01.2008 -
25.07.2008

(31) Número de Solicitud

60/984,898 - 61/020,108 -
61/083,566

9

Comprobante de pago N°:

44854

Fecha: _____

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

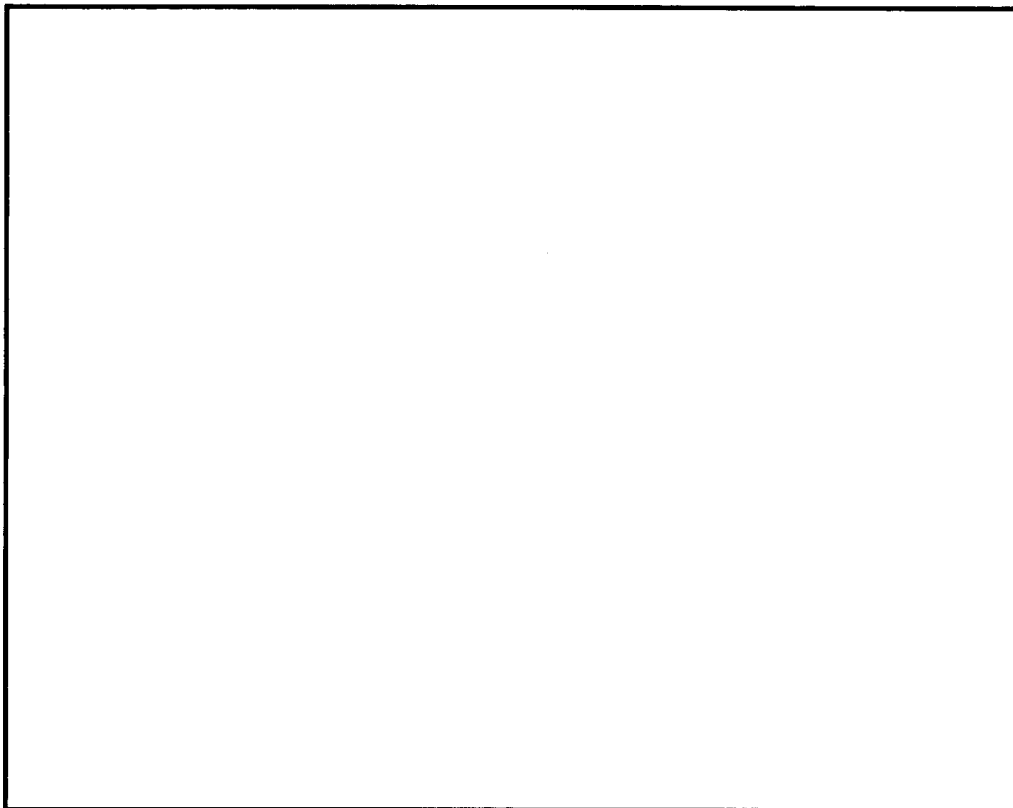
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Documento de Cesión del inventor al solicitante o a su acusante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ 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 de material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

11

FIGURA CARACTERISTICA



12

Solicito la concesión de patente,

NOMBRE: LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE

FIRMA:

C.C. 79397-879
de Bogotá

T.P. 68.995
del C. S. J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 44,854
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-066425- -00000-0000

Fecha: 2010-06-02 14:20:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	355164600	02/06/2010	554,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Método para Tratar la Deficiencia de Vitamina B₁₂

CAMPO DE APLICACIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere en general a métodos para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ y a composiciones farmacéuticas para dicho tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La vitamina B₁₂ es importante para el funcionamiento normal del cerebro y del sistema nervioso y para la formación de la sangre. Participa en el metabolismo de cada célula del cuerpo, influyendo especialmente sobre la síntesis y regulación del ADN y también sobre la síntesis de los ácidos grasos y la producción de energía. Sus efectos aún no son totalmente conocidos.

La forma de vitamina B₁₂ más estable y de más amplio uso es la cianocobalamina. Está ligada a las proteínas sanguíneas y es almacenada en el hígado. La vitamina B₁₂ es excretada en la bilis y experimenta cierto reciclaje enterohepático. La vitamina B₁₂ absorbida es transportada por medio de proteínas ligadoras de B₁₂ específicas, las transcobalaminas I y II, hacia los diferentes tejidos. El hígado es el principal órgano de almacenamiento de la vitamina B₁₂.

La deficiencia de vitamina B₁₂ puede causar daños severos e irreversibles, especialmente al cerebro y al sistema nervioso. Para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ se han desarrollado tabletas orales que contienen vitamina B₁₂. Sin embargo, muchos pacientes que presentan deficiencia de vitamina B₁₂ no responden al tratamiento oral con vitamina B₁₂. Por lo tanto es necesario desarrollar un tratamiento para estos pacientes.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

Uno de los aspectos de la invención se refiere a un método para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ en una persona, y comprende los pasos de (a) preparar una composición farmacéutica para administración oral que contiene (1) vitamina B₁₂ y (2) al menos una sustancia seleccionada desde el grupo compuesto por ácido caprílico *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y sus sales farmacéuticamente aceptables; y (b) administrar la composición farmacéutica a dicha persona para tratar efectivamente dicha deficiencia de vitamina B₁₂.

Otro de los aspectos de la invención se refiere a una composición farmacéutica para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ en una persona, que comprende (1) vitamina B₁₂ y (2) al menos una sustancia seleccionada desde el grupo compuesto por ácido caprílico *N*-[8-(2-

5

hidroxibenzoil)amino] y sus sales farmacéuticamente aceptables; en que dicha persona no ha respondido al tratamiento oral con vitamina B₁₂ existente.

El contenido de las patentes y publicaciones aquí citadas y el contenido de los documentos citados en dichas patentes y publicaciones se incorporan a la presente a modo de referencia dentro del alcance permitido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 es una representación gráfica de una concentración de vitamina B₁₂ en suero en función del tiempo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En la forma aquí empleada, el término "SNAC" significa sodio-N-saliciloil-8-aminocaprilato, monosodio 8-(N-saliciloilamino)octanoato, sal monosódica de ácido N-(saliciloil)-8-aminooctanoico, monosodio N-[8-(2-fenoxibenzoil)amino]octanoato, sal monosódica E414 o sodio 8-[(2-hidroxibenzoil)amino]octanoato. Tiene la siguiente estructura

El "ácido caprílico N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]" tiene la fórmula empírica C₁₅H₂₁NO₄.

El término "Vitamina B₁₂" significa cualquier miembro de un grupo de compuestos que contienen cobalto conocidos como cobalaminas que incluyen, sin limitar, cianocobalamina, hidroxocobalamina, metilcobalamina y 5-deoxiadenosilcobalamina.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad o desorden en un mamífero, incluyendo: prevenir o proteger contra la enfermedad o desorden, es decir, impedir que se desarrollen los síntomas clínicos; inhibir la enfermedad o desorden, es decir, detener o suprimir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o mejorar la enfermedad o desorden, es decir, lograr la regresión de los síntomas clínicos. El término "mamíferos" incluye a los seres humanos.

Los términos "portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, agente saborizante, diluyente, agente colorante, agente solubilizador" tienen el significado definido en el Manual de Excipientes Farmacéuticos (cuarta edición) de Raymond C. Rowe, Paul J. Sheskey y Paul J. Weller, cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia.

El término “proteína factor intrínseco” significa una glicoproteína producida por las células parietales del estómago. Es necesaria para la absorción de la vitamina B₁₂ en el íleon terminal.

En una aplicación preferida, el tratamiento es aplicado a personas que no responden a los tratamientos orales convencionales con vitamina B₁₂. En el tratamiento se utilizan preferiblemente tabletas. Cada una de dichas tabletas contiene entre 0.01 mg y 25 mg de vitamina B₁₂ y entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 600 mg de SNAC, preferiblemente entre aprox. 0.02 mg y aprox. 25 mg de vitamina B₁₂, más preferiblemente entre aprox. 0.1 mg y 20 mg de vitamina B₁₂ y mejor aún entre aprox. 0.5 mg y 10 mg de vitamina B₁₂ y entre aprox. 10 mg y aprox. 200 mg de SNAC en cada tableta.

La relación de peso preferida de la vitamina B₁₂ y el SNAC en la tableta es entre aprox. 2:1 y aprox. 1:700, preferiblemente entre aprox. 1:2 hasta aprox. 1:600 o entre aprox. 1:3 y aprox. 1:20 y mejor aún entre aprox. 1:40 y aprox. 1:10.

En una aplicación preferida, la composición farmacéutica tiene forma de tabletas. Cada tableta contiene de preferencia entre aprox. 0.01 mg y aprox. 25 mg de vitamina B₁₂ y entre aprox. 50 mg y aprox. 600 mg de SNAC. Es preferible que cada tableta contenga entre aprox. 0.02 mg y aprox. 20 mg de vitamina B₁₂. Mejor aún es que cada tableta contenga entre aprox. 0.1 mg y aprox. 10 mg de vitamina B₁₂. Mejor aún es que cada tableta contenga aprox. 15 a 20 mg de vitamina B₁₂ y aprox. 50 a 100 mg de SNAC, o entre aprox. 0.1 a 1.5 mg de vitamina B₁₂ y entre 25 y 150 mg de SNAC.

En otra aplicación preferida, la tableta contiene además al menos uno de los siguientes agentes: portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, saborizante, diluyente, colorante, solubilizador o combinaciones de estos.

En otra aplicación preferida, la tableta contiene opcionalmente entre aprox. 1 y 25 mg de Capmul PG-8 y opcionalmente entre aprox. 0.5 y 10 mg de Providona. El Capmul PG-8 se encuentra preferiblemente en una cantidad entre aprox 2 y 20 mg y la Providona en una cantidad entre aprox. 1 y 8 mg. Preferiblemente Capmul PG-8 se agrega en una cantidad entre aprox. 5 y 15 mg y Providona en una cantidad entre aprox. 1.5 y 5 mg. De preferencia se agrega entre 5 y 10 mg de Capmul PG-8 y entre aprox. 1.5 y 5 mg de Providona.

Sin pretender amarrarnos a una teoría de operación en particular, creemos que la absorción gastrointestinal de la vitamina B₁₂ depende de la presencia de suficiente factor intrínseco en la proteína secretada por las células gástricas parietales. Una dieta normal provee aprox. 10 mcg diarios de vitamina B₁₂ ligada a las proteínas y disponible para ser absorbida después de una digestión normal. La vitamina B₁₂ está ligada al factor intrínseco

N

durante el tránsito a través del estómago; la separación tiene lugar en el ileón terminal, y la vitamina B₁₂ entra a la célula mucosa para ser absorbida a través de un proceso en el que interviene un receptor. A continuación es transportada por proteínas que se ligan con transcobalamina. Una pequeña cantidad (aproximadamente 1% de la cantidad total ingerida) es absorbida por simple difusión, pero este mecanismo es adecuado solamente en dosis muy grandes. También creemos que el SNAC permite a la vitamina B₁₂ obviar su proceso habitual con la mediación del receptor.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto la ilustración específica de la invención. No obstante queda entendido que la invención no está limitada a los detalles específicos indicados en los ejemplos. Todas las partes y porcentajes de los ejemplos, así como del resto de la especificación son indicaciones por peso, salvo que se indique lo contrario.

Por otra parte cualquier margen numérico señalado en la especificación o en los siguientes párrafos que describe o reivindica diferentes aspectos de la invención, como por ejemplo aquel que representa un determinado conjunto de propiedades, unidades de medición, condiciones, estados físicos o porcentajes incluye literalmente en forma expresa a modo de referencia o de otra forma, cualquier cifra comprendida dentro de dicho margen, incluyendo cualquier subconjunto de números o márgenes incluidos dentro de cualquier margen indicado. El término “aproximadamente” empleado como modificador de o conjuntamente con una variable, tiene por objeto dar a entender que los números y márgenes aquí indicados son flexibles y que la aplicación de la presente invención por los técnicos en la materia empleando concentraciones, cantidades, contenidos, números de carbono y propiedades que están fuera del margen o son diferentes de un valor unitario, lograrán el resultado deseado, es decir, un tratamiento efectivo de una persona con deficiencia de vitamina B₁₂ que no ha respondido a las tabletas orales de vitamina B₁₂ existentes o a composiciones farmacéuticas para dicho tratamiento.

Ejemplo 1. Preparación de ácido caprílico *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y SNAC

El método de preparación del ácido caprílico *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y del SNAC comprende los siguientes pasos. El material de partida es salicilamida, que es convertida para formar Carsalam. El segundo paso comprende la alquilación de Carsalam. El penúltimo paso es una hidrólisis para adherir el grupo etilo de protección al final de la cadena alquilo y abrir el anillo heterocíclico que forma el ácido libre del SNAC. En el último paso se forma la sal sódica del ácido libre del SNAC por reacción con una cantidad estequiométrica superior a 1% de una base de hidróxido de sodio. Después de ser enfriado, el producto precipitado es aislado por centrifugación y secado al vacío antes de su

empaquete. Los controles del proceso de preparación del sistema de síntesis se indican en la Tabla I.

Tabla I. Controles durante el proceso de elaboración del SNAC

Paso	Reacción	Producto deseado	Especificación	Control del proceso
1	Carsalam	Carsalam	<10% salicilamida	PLC
2	Alquilación	Carsalam alquilado	<8% Carsalam	PLC
3	Hidrólisis	Ácido libre de SNAC	<0.5%	LOD
4	Sal sódica	Sal sódica de SNAC	95-105%	HPLC

Ejemplo 2. Preparación de tabletas de vitamina B₁₂.

Se revisan los moldes y punzones de las tabletas para asegurar que estén limpios y sus superficies se espolvorean con estearato de magnesio en polvo. Se tamiza la vitamina B₁₂, el SNAC, portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, agente saborizante, diluyente, agente colorante, agente solubilizador a través de un tamiz # 35 y se guardan en un recipiente sellado. Se pesan 50 mg de vitamina B₁₂ y se mezcla cuidadosamente con 11 gramos de un portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, agente saborizante, diluyente, agente colorante y/o agente solubilizador. Se elaboran 100 tabletas de vitamina B₁₂, cada una de las cuales contiene 0.5 mg de vitamina B₁₂ y 110 mg de un portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, saborizante, diluyente, colorante y/o solubilizador. Estas tabletas se utilizan como control.

Ejemplo 3. Preparación de tabletas de vitamina B₁₂ y SNAC

Se pesan 50 mg de vitamina B₁₂ y 1 gramo de SNAC y se mezclan cuidadosamente con 10 gramos de un portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, agente saborizante, diluyente, agente colorante y/o agente solubilizador. Se elaboran 100 tabletas de vitamina B₁₂, cada de las cuales contiene 0.5 mg de vitamina B₁₂ y 10 mg de SNAC y 100 mg de un portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, saborizante, diluyente, colorante y/o solubilizador. Se repite el proceso para elaborar varios lotes de tabletas que contienen 1.0 mg, 0.8 mg, 0.6 mg, 0.4 mg y 0.2 mg de vitamina B₁₂, respectivamente.

Estas tabletas tienen las siguientes especificaciones para liberar los componentes del SNAC:

Ensayos	Especificaciones	Método analítico
Aspecto	Polvo blanco a ligeramente tostado con matiz rosado	AM001
Identificación Test de sodio	Confirma presencia de sodio	USP <191> USP <197>

9

FTIR	Coincide con patrón de referencia	
Margen de fusión/temperatura	192-203°C con un margen no superior a 5°C	USP <741>
Contenido de agua	NMT 3.9%	USP <921> Método I
Metales pesados	< 20 ppm	USP <231> Método II
Contenido de sodio	6.9 a 8.4%	AM017
Solventes residuales Etanol Heptano	Menos de 4000 ppm Menos de 500 ppm	AM008 AM008
Ensayo como sal sódica de SNAC (en el estado en que se encuentra)	90.0 – 110.0% por peso	AM016

Ejemplo 4. Preparación de tabletas para pruebas en ratas

Se elaboraron tabletas con cuatro tipos de ingredientes diferentes como sigue:

(1) Se pesaron 8.8 mg de vitamina B₁₂ y 35 mg de SNAC, se revolvieron cuidadosamente y se elaboró una tableta para ser dosificada a ratas; (2) se pesaron 8.8 mg de vitamina B₁₂, 35 mg de SNAC y 5 mg de Capmul PG-8, se revolvió cuidadosamente y se elaboró una tableta; (3) se pesaron 8.8 mg de vitamina B₁₂, 35 mg de SNAC y 0.9 mg de Providona, se revolvió cuidadosamente y se elaboró una tableta. Se repitió cada uno de los cuatro procesos para producir más tabletas.

Ejemplo 5. Dosificación de ratas Sprague-Dawley

Se administró dosis intravenosas (0.5 mg/kg) de vitamina B₁₂ sola a ratas Sprague-Dawley machos (325-350g), u orales con las tabletas elaboradas de acuerdo con el Ejemplo 4 en una dosis de 50 mg/kg de vitamina B₁₂ sola o en combinación con SNAC a mg/kg. Se tomaron muestras de sangre a los 0, 3, 10, 20, 30, 60, 120, 240 y 360 minutos después de la administración. Se analizaron muestras de plasma con RIA para detectar la presencia de vitamina B₁₂. Las cifras PK independientes obtenidas del ejemplo después de la combinación vitamina B₁₂-SNAC se compararon con las obtenidas después de la vitamina B₁₂ sola. Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Resultados comparativos de ensayos de absorción de Vitamina B₁₂

Grupo (N=5)	C _{máx} (ug/ml)		T _{máx} (min)		AUC (ug*min/ml)		Biodisponibilidad media
	Media	S.D.	Media	S.D.	Media	S.D.	%
0.5mg/kg vitamina B ₁₂ (IV)	2.15	0.64	4.4	3.13	65.84	11	0.42
50mg/kg vitamina B ₁₂ sola PO	0.14	0.07	52	17.9	28.72	13	
50 mg/kg vitamina B ₁₂ + 350 mg/kg SNAC	7.99	2.41	24	5.48	522.37	179	

10

+ 200 mg/kg SNAC (PO)							
--------------------------	--	--	--	--	--	--	--

Ejemplo 6. Preparación de tabletas para ensayos en seres humanos

Se elaboraron tabletas con cianocobalamina, SNAC, Kollidon 90F, Emcompress USP/EP anhidra y estearato de magnesio, NF/BP/EP/JP. Cada tableta contenía lo siguiente:

Ingredientes	mg/tableta
Cianocobalamina, USP (intragranular)	5.00
SNAC (intragranular)	100.00
Kollidon 90F, NF/EP/JP (Providona K90; intragraular)	2.00
Emcompress USP&EP anhidra (fosfato de calcio diabásico, anhidro; intragranular)	70.00
Emcompress USP&EP anhidra (fosfato de calcio diabásico anhidro; extragranular)	21.00
Estearato de magnésio, NF/BP/EP/JP (extragranular)	2.00
Peso total	200.0

Ejemplo 7. Dosificación en personas

Dieciséis personas sanas de sexo masculino fueron elegidas al azar para administrarles uno de los siguientes tratamientos:

- (1) Tratamiento B: Se administró una sola dosis oral de cianocobalamina/SNAC (5 mg de cianocobalamina/100 mg SNAC) en ayunas en forma de tableta (6 personas).
- (2) Tratamiento C: Se administró una sola dosis oral de cianocobalamina sola (5 mg de cianocobalamina, VitaLabs, comercial) en ayunas en forma de tableta (6 personas).
- (3) Tratamiento D: Se administró una sola dosis intravenosa de cianocobalamina (1 mg de cianocobalamina) en ayunas (4 personas). Cada persona recibió una inyección intravenosa de 1 mL con una solución de 1 mg/mL (1000 µg/mL) en una dosis total de 1 mg de cianocobalamina.

Las personas ayunaron la noche anterior a la administración y no recibieron líquidos (tampoco agua) al menos una hora antes y después de la administración. Las formas orales en tabletas de cianocobalamina/SNAC fueron administradas en una sola dosis en forma de tabletas con 50 mL de agua pura. Se tomaron veinticinco muestras de sangre en diferentes momentos para realizar análisis de cianocobalamina: 30 minutos antes de administrar la dosis y 2, 5, 10, 20, 30, 40, 50 minutos después de su administración y 1, 1.5, 2,3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 16, 20 y 24 horas después de la dosis.

Siguiendo un análisis farmacocinético independiente de modelo se obtuvieron medidas farmacocinéticas de concentraciones individuales de cianocobalamina. Para resumir los resultados se emplearon estadísticas descriptivas.

Después de administrar 1 tableta de 5 mg B₁₂/100 mg SNAC la media de concentración máxima de B₁₂ es 12847 ± 6613 pg/mL y ocurre dentro de 1 hora después de administrar la dosis (t_{máx} media de 0.50 ± 0.21 horas). El valor medio de AUClast (0-24) es 54618 ± 16392 hr*pg/mL. El coeficiente de variación porcentual (%CV) es 51.5% para C_{máx} y 30.0% para AUC.

Después de administrar una sola dosis oral de cianocobalamina sola (5 mg de cianocobalamina, VitaLabs, comercial) la media de concentración máxima de B₁₂ es 1239 ± 450 pg/mL y ocurre entre 3 y 10 horas después de administrar la dosis (t_{máx} media de 6.8 ± 3.2 horas). El valor medio de AUClast (0-24) es 23131 ± 8343 hr*pg/mL. El coeficiente de variación porcentual (%CV) es 36.3% para C_{máx} y 356.1% para AUC.

Después de una sola dosis intravenosa de cianocobalamina (1 mg de cianocobalamina) administrada en ayunas (4 personas), la media de concentración máxima de B₁₂ es 221287 ± 80248 pg/mL y el valor medio de AuClast (0-24) es 215391 ± 44602 hr*pg/mL. El coeficiente de variación porcentual (%CV) es 36.3% para C_{máx} y 20.7% para AUC.

La biodisponibilidad media de 1 tableta de 5 mg de vitamina B₁₂ sola, 1 tableta de 5 mg de vitamina B₁₂/100 mg SNAC, y 2 tabletas de 5 mg de vitamina B₁₂/100 mg SNAC son $2.15 \pm 0.77\%$, 5.07 ± 1.52 , y $5.92 \pm 3.05 \%$, respectivamente. (Nota: 2 tabletas de 5 mg de vitamina B₁₂/100 mg SNAC fueron dosificadas previamente en un brazo piloto denominado Tratamiento A).

La t_{máx} media de 1 tableta de 5 mg de vitamina B₁₂ sola, 1 tableta de 5 mg de vitamina B₁₂/100 mg SNAC, y 2 tabletas de 5 mg de vitamina B₁₂/100 mg SNAC son 6.8 ± 3.2 horas, 0.50 ± 0.21 horas, y 0.54 ± 0.32 horas, respectivamente.

Durante los tratamientos antes mencionados no se observaron acontecimientos adversos. Todas las formulaciones parecen ser seguras y tienen buena tolerancia.

Sorprendentemente se pudo constatar que el alcance de la absorción de vitamina B₁₂, medida como C_{máx} y AUC, fue incrementada significativamente por la administración de la combinación cianocobalamina/SNAC. La biodisponibilidad de la vitamina B₁₂ fue ~240 % superior en el caso de 1 tableta de 5 mg de B₁₂/100 mg SNAC comparada con la formulación comercial de 5 mg de B₁₂. La media de concentraciones máximas de B₁₂ después de la formulación oral comercial tuvo lugar bastante más tarde comparada con la que se produjo después de las combinaciones B₁₂/SNAC, posiblemente debido a un lugar

de absorción diferente entre dos formulaciones orales. Esto es consistente con los datos de la literatura que señalan que la absorción intestinal de la vitamina B₁₂ ocurre en la sección distal del tracto gastrointestinal en ausencia de un portador.

En la anterior especificación se describen los principios, aplicaciones preferidas y modos de operación de la presente invención. Sin embargo, la invención que se desea proteger no está limitada a las formas particulares descritas, puesto que estas se deben considerar de índole ilustrativa y no restrictiva. Los técnicos en la materia podrán introducir variaciones y cambios sin apartarse del espíritu de la invención.

Se reivindica lo siguiente:

1. Un método para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ en una persona, que comprende las etapas de
 - (a) preparar una composición farmacéutica para administración oral compuesta por (1) vitamina B₁₂ y (2) al menos una sustancia seleccionada desde el grupo compuesto por ácido caprílico *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y sus sales farmacéuticamente aceptables; y
 - (b) administrar dicha composición a dicha persona para tratar efectivamente dicha deficiencia de vitamina B₁₂.
2. El método de la reivindicación 1, en que dicha persona no ha respondido al tratamiento oral con vitamina B₁₂ existente.
3. El método de la reivindicación 1, en que dicha composición farmacéutica comprende una tableta.
4. El método de la reivindicación 3, en que dicha tableta comprende entre aprox. 0.01 mg y aprox. 25 mg de vitamina B₁₂ y entre aprox. 1 mg y aprox. 600 mg de SNAC.
5. El método de la reivindicación 3, en que dicha tableta comprende entre aprox. 0.02 y aprox. 25 mg de vitamina B₁₂.
6. El método de la reivindicación 3, en que dicha tableta comprende entre aprox. 0.1 mg y aprox. 20 mg de vitamina B₁₂.
7. El método de la reivindicación 3, en que dicha tableta comprende aprox. 0.5 mg de vitamina B₁₂ y aprox. 17.5 mg de SNAC.
8. El método de la reivindicación 1, en que la relación de peso de la vitamina B₁₂ y el SNAC de dicha composición farmacéutica es entre aprox. 2:1 y aprox. 1:700.

- 14
9. El método de la reivindicación 8, en que dicha relación de peso es entre aprox. 1:2 y aprox. 1:600.
 10. El método de la reivindicación 8, en que dicha relación de peso es entre aprox. 1:3 y aprox. 1:20.
 11. El método de la reivindicación 8, en que dicha relación de peso es aproximadamente 1:4.
 12. El método de la reivindicación 8, en que dicha relación de peso es entre aprox. 1:500 y aprox. 1:700.
 13. El método de la reivindicación 3, en que dicha composición farmacéutica comprende además al menos uno de los siguientes agentes: portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, saborizante, diluyente, colorante, solubilizador o una combinación de estos.
 14. Una composición farmacéutica para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ en una persona, compuesta por (1) vitamina B₁₂ y (2) al menos una sustancia seleccionada desde el grupo compuesto por ácido caprílico *N*-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y sus sales farmacéuticamente aceptables; en que dicha persona no ha respondido a un tratamiento oral con vitamina B₁₂.
 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, en que dicha composición farmacéutica comprende una tableta.
 16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en que dicha tableta comprende entre aprox. 0.01mg y aprox. 25 mg de vitamina B₁₂ y entre aprox. 50 mg y aprox. 600 mg de SNAC.
 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en que dicha tableta comprende entre aprox. 0.02 mg y aprox. 20 mg de vitamina B₁₂.
 18. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en que dicha tableta comprende entre aprox. 0.1 mg y aprox. 10 mg de vitamina B₁₂.

19. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, en que dicha tableta comprende aprox. 1 a 15 mg de vitamina B₁₂ y aprox. 50 a 200 mg de SNAC.
20. La composición farmacéutica de la reivindicación 14, que además comprende al menos uno de los siguientes agentes: portador, excipiente, emulsionador, estabilizador, dulcificante, saborizante, diluyente, colorante, solubilizador o una combinación de estos.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN ☒ Patente de Invención ☐ Patente modelo de utilidad ☐ PCT	
(21) No. De solicitud	(51) int. Cl: C07C 227/00	
(22) Fecha de solicitud	(71) Solicitante (s) EMISHPERE TECHNOLOGIES, INC.	
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 60/984,898 - 61/020,108 - 61/083,566 (32) Fecha 02.11.2007 - 09.01.2008 - 25.07.2008	(72) Interventor (es) Cristina CASTELL - Laura KRAGIE	
(33) País E.U.A.	(74) Apoderado (s) LUIS FELIPE CASTILLO GIBSONE	
(54) Título METODO PARA TRATAR LA DEFICIENCIA DE VITAMINA B12		
Las casillas identificadas con 85, 86 y 87 sólo aplican para PCT		
(85) Fecha limite inicio Fase Nacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud Fecha 31.10.2008 No. de solicitud PCT PCT/US2008/082064	(87) Publicación internacional Fecha Fecha (07/05/2009) No. Publicación WO 2009/059188 A1	
Resumen reivindicación (es): 1. Un método para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ en una persona, que comprende las etapas de (a) preparar una composición farmacéutica para administración oral compuesta por (1) vitamina B₁₂ y (2) al menos una sustancia seleccionada desde el grupo compuesto por ácido caprílico N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y sus sales farmacéuticamente aceptables; y (b) administrar dicha composición a dicha persona para tratar efectivamente dicha deficiencia de vitamina B₁₂. 14. Una composición farmacéutica para tratar la deficiencia de vitamina B₁₂ en una persona, compuesta por (1) vitamina B₁₂ y (2) al menos una sustancia seleccionada desde el grupo compuesto por ácido caprílico N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino] y sus sales farmacéuticamente aceptables; en que dicha persona no ha respondido a un tratamiento oral con vitamina B₁₂.		



No. 10-066425- -00000-0000

Fecha: 2010-06-02 14:20:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 17

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D. ☐

Art. 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita 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 (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐

Indicación que se solicita una PCT.

☐

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita 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 ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
EMISHPERE TECHNOLOGIES INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 066425
	Solicitud internacional	PCT/US2008/082064
	Fecha inicio fase nacional	02/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 08735

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos 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.

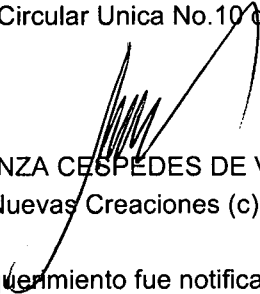
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 066425


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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


ALIX CARMENZA CESPÉDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 JUL. 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

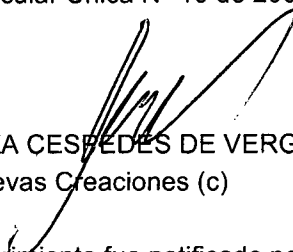
Doctor(a)
CASTILLO GIBSON LUIS FELIPE
Apoderado(a) y/o Representante de
EMISHPERE TECHNOLOGIES INC

REFERENCIA	Radicación No.	10 066425
	Solicitud internacional	PCT/US2008/082064
	Fecha inicio fase nacional	02/06/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	08736

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 JUL. 2010
adpa11