

**INDUSTRIA Y COMERCIO
SUPERINTENDENCIA**

**DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

11-9141

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009141-00000-0000

EXPEDIENTE N°

Fecha: 2011-01-27 15:10:42 Dep. 2020 DIR.NULVASCR
Tra. 2 PATENTES Eva: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

TITULO: SUMINISTRO DE CURCUMINA POR DERIVACIÓN

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL :

SOLICITANTE: CODMAN & SHURTLEFF, INC.

DOMICILIO: RAYNHAM, MASSACHUSETTS, ESTADOS UNIDOS

APODERADO: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

Bogotá, 28 de enero de 2011

CLARKE, MODET & CO. COLOMBIA LTDA

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

☒ Patente de Invención
☐ Patente Modelo de Utilidad.

2	SOLICITANTE (71)	Nombre: CODMAN & SHURTLEFF, INC. Dirección: 325 Paramount Drive, Raynham, Massachusetts 02767-0350, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Raynham, Massachusetts, Estados Unidos de América Lugar de Constitución: New Jersey, Estados Unidos de América Teléfono: Fax: E-mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá D.C., Colombia Teléfono: 6181088 Fax: 6350824 E. Mail: info@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4	INVENTOR(ES) (72)	Nombre: VER LISTA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 Título (54) SUMINISTRO DE CURCUMINA POR DERIVACIÓN

6 Clasificación Internacional (51) A61M 25/00

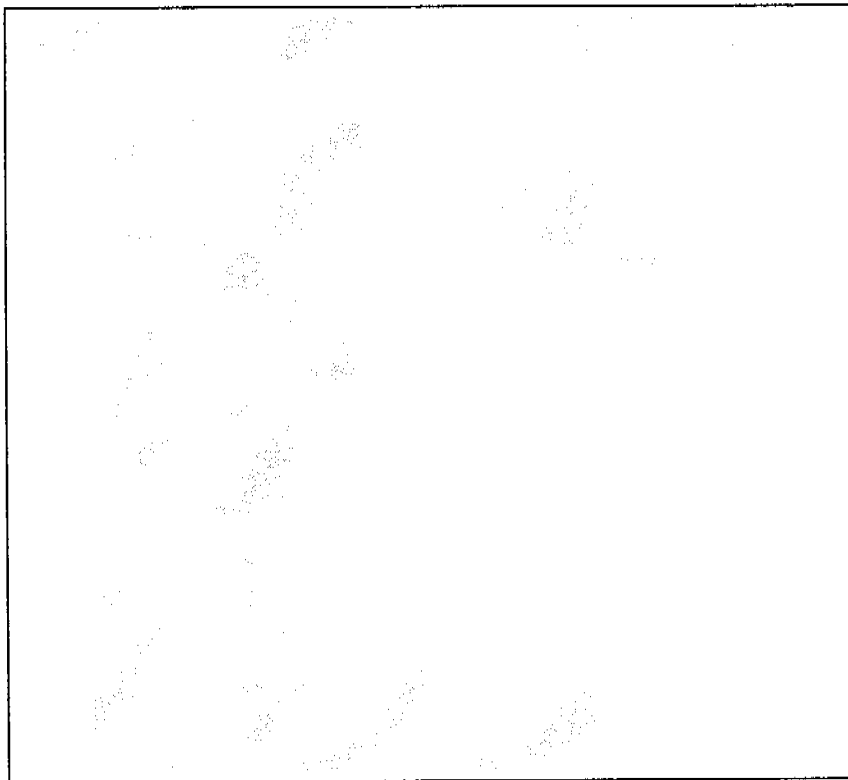
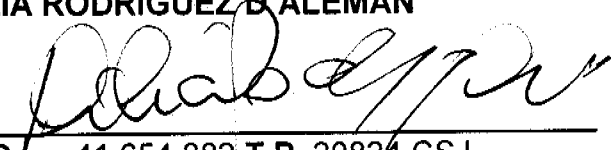
7 Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	Estados Unidos	Enero 29, 2010	12/696588

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☒ Otro ☐ Cual _____

9 Comprobante de pago No. : 11-002335//10-10,951//10-11,081//11-002451 de Ene. 12, 2011, Feb. 10 de 2010, Feb. 10, 2010, Ene. 12, 2011, respectivamente.

- ☒ 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 (más de 150)
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una 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
- ☒ Resumen
- ☒ 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.
- ☐ 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.

11 FIGURA CARACTERISTICA**12 Solicito la concesión de la patente,****NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN****FIRMA:**
C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002335

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009141- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 15:10:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:43

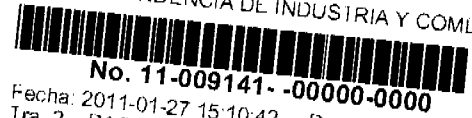
Handwritten signature and date: 12/01/11

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 10.951
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009141- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 15:10:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	292,000.00
		TOTAL :	\$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 11,081
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009141- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 15:10:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002451

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			<u>\$162.000.00</u>

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-009141- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 15:10:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 411 PRESENTACION Folios: 69

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:48

ANEXO
INVENTORES

1.) DIMAURO, Thomas, M.

(3 Fitzgerald Lane, Southborough, Massachusetts 01772, Estados Unidos de América);

2.) DEXTRADEUR, Alan

(15 Lyons, Street, Franklin, Massachusetts 02038, Estados Unidos de América);

3.) LILIENFELD, Sean

(12 Terrapin Lane, Sharon, Massachusetts 02067, Estados Unidos de América);

4.) VENUGOPALAN, Ramakrishna

(14 Old Cart Path, Holliston, Massachusetts 01746, Estados Unidos de América)

C/141/9

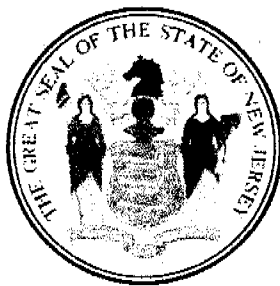
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
SANDRA S CRAWFORD
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
SANDRA S CRAWFORD, NOTARY

CERTIFIED

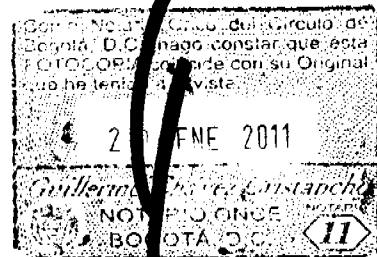
5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 24TH DAY OF JUNE 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A367050
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



R. David Rousseau

Certificate Number: 114699084

Verify this certificate at
https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 · Fax: (57 1) 6350824 · Email: info@clarkemodet.com.co

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned EUGENE L SZCZECINA

legal representative(s) of **Codman & Shurtleff, Inc.**

an organization existing under the laws of NEW JERSEY, USA

and in present execution of its business activity, domiciled 325 Paramount Drive, Raynham, Massachusetts 02767-0350, United States of America.

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

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at NEW BRUNSWICK, NJ USA

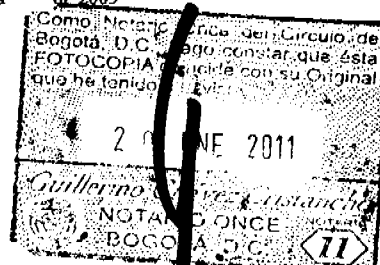
on this 27TH day of MAY of 2009

on this 27TH day of

Eugene L. Szczecina

Firma signatura

EUGENE L SZCZECINA, ASSISTANT SECRETARY



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

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

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

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado _____
firmó de su puño
y letra el documento que antecede.
2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.
3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____
de la persona jurídica Codman & Shurtleff, Inc.

4. La citada persona jurídica con sede en 325 Paramount Drive, Raynham, Massachusetts 02767-0350, Estados Unidos de América, está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.
5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.
6. las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Sandra S. Crawford
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires 9/7/2010

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

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

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

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)
mayor de edad y domiciliado en _____
firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

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

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

**LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA
O POR APOSTILLA**

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

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

This 29th day of May, 2009
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. EUGENE L SZCZECINA
(name of the person who signs the power of attorney)
of legal age and domiciled in NEW BRUNSWICK, NJ USA set his hand on the foregoing document.
2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.
3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of ASSISTANT SECRETARY
of the juridical Codman & Shurtleff, Inc.

4. The mentioned juridical person with place of 325 Paramount Drive, Raynham, Massachusetts 02767-0350, United States of America, is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.
6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Sandra S. Crawford
Notary Public

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

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

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

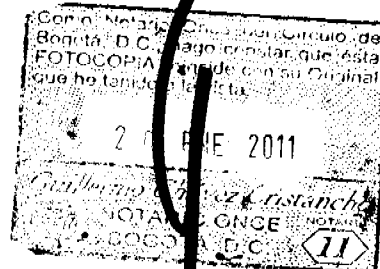
1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)
of legal age and domiciled at _____
signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

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

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

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-367050 de 24 de junio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a un documento de poder y una certificación notarial en inglés con su correspondiente traducción al español (razón por la cual no se hace su traducción), otorgado a la sociedad **CODMAN & SHURTLEFF INC.**, domiciliada en Raynham, Massachusetts, Estados Unidos de América.

Documento de poder firmado el 27 de mayo de 2009 por Eugene Szczecina, Secretario Asistente.

Sello notarial: Sandra C. Crawford, Notario Público de Nueva Jersey, mi comisión termina el 9/7/2010.

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
 Traductor e Intérprete Oficial
 Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

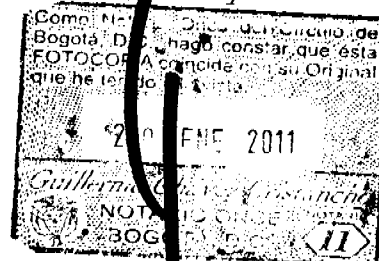
APOSTILLA

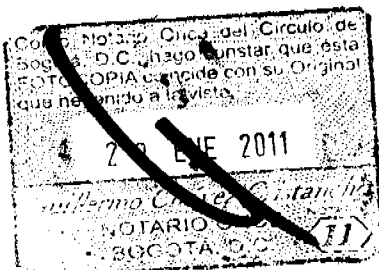
(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por SANDRA C. CRAWFORD
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de SANDRA C. CRAWFORD, notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 24 de junio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A367050
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey





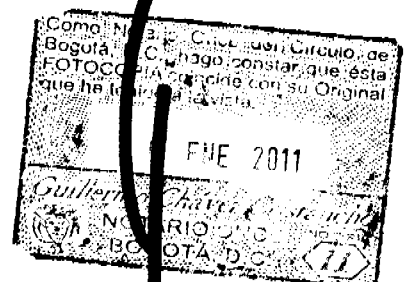
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 114699084

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

JIMENA ESCOBAR URIBE
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995



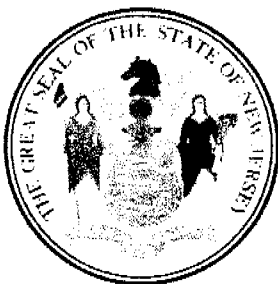
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
GERALDINE A BAILEY
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
GERALDINE A BAILEY, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 13TH DAY OF JULY 2009
7. BY: R. David Rousseau, NEW JERSEY TREASURER
8. NO: A368604
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE

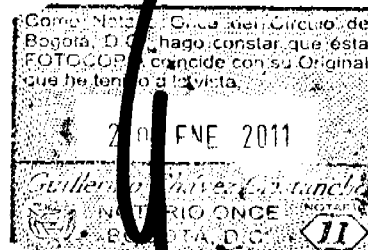


A handwritten signature in dark ink, appearing to read "R. David Rousseau", written over a horizontal line.

Certificate Number: 114825032

Verify this certificate at

https://www1.state.nj.us/TYTR_StandingCert/JSP/Verify_Cert.jsp



CERTIFICATION

I certify that **Eugene L. Szczecina**, Assistant Secretary of **Codman & Shurtleff, Inc.**, a corporation existing, duly organized and complying with its corporate purposes in conformity with the laws of **New Jersey, United States of America**, whose home office is located in **Raynham, Massachusetts**. I further certify that said individual is duly authorized to sign any and all instruments in his capacity as officer of the company and that the purposes for which are within the scope of the objects or activities of said corporation.



Sworn to and subscribed
before me this

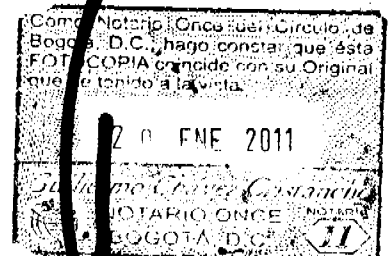
10th day of July, 2009



GERALDINE A. BAILEY
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
Commission Expires 1/14/2014

**Esta certificación notarial debe ser llenada en su totalidad y legalizarse por
Apostilla**

This notarial certification must be filled in completely and be legalized by Apostille



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la APOSTILLA No. A-368604 de 13 de julio de 2009 expedida en Estados Unidos de América (Nueva Jersey) correspondiente a una certificación notarial relacionada con la sociedad CODMAN & SHURTLEFF INC., domiciliada en Raynham, Massachusetts, Estados Unidos de América.

CERTIFICACIÓN

Yo certifico que Eugene L. Szczecina, Secretario Asistente de Codman & Shurtleff Inc., una sociedad existente, debidamente constituida y cumpliendo con sus objetos corporativos de acuerdo con las leyes de Nueva Jersey, Estados Unidos de América, cuya casa matriz está localizada en Raynham, Massachusetts. Además certifico que dicho individuo está debidamente autorizado para firmar cualquier y todos los instrumentos en su capacidad como funcionario de la sociedad y que los propósitos para los cuales están dentro del espectro de los objetivos o actividades de dicha sociedad.

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0369 Min. Justicia 1995

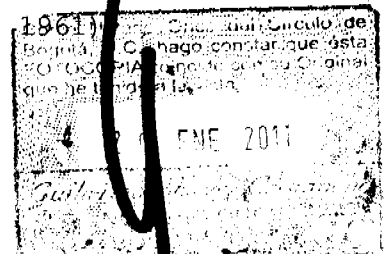
Firmado: Firma ilegible

Sello: Juramentado y suscrito ante mí este día 10 de julio de 2009.

Firmado: Geraldine A. Bailey, notario público de Nueva Jersey, comisión termina 1/14/2014.

----- APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)



1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por GERLADINE A. BAILEY
3. Actuando en su calidad de Notario Público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello/estampilla de GERLADINE A. BAILEY, notario

CERTIFICADO

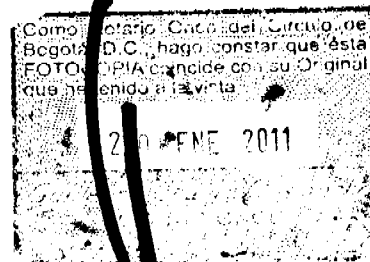
5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 13 de julio de 2009
7. Por R. David Rousseau, Tesorero de Nueva Jersey
8. Certificado No. A368604
9. Sello/Estampilla: El Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma: Firma ilegible

Número de certificado: 114825032

Verifique este certificado en línea:

<https://www1.state.nj.us/TYTR StandingCert/JSP/Verify Cert.jsp>

Jimena Escobar Uribe
JIMENA ESCOBAR URIBE
Traductor e Intérprete Oficial
Resolución No. 0368 Min. Justicia 1995



JIMENA ESCOBAL

Como Nota: Ciudad del Circolo de
Bogotá D.C. hago constar que este
FOTOCOPIA coincide con su Original
que he visto a la vista

21 FNE 2011

Garibay, Chiriqui, Sanchez
ONCE

2001W D.C.

11

Resumen de la Invención

Un método para reducir o prevenir un trastorno del cerebro humano relacionado con la presencia de una sustancia patógena en el líquido cefalorraquídeo seleccionando un ser humano para tratarlo como paciente y colocar un extremo proximal de un primer catéter, que tiene por lo menos un primer lumen, en un primer lugar subdural en el cerebro del paciente para establecer una comunicación abierta entre el primer lumen y el líquido cefalorraquídeo del paciente. Por un periodo de tiempo prolongado, se administra un agente de curcumina seleccionado de por lo menos uno, entre un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina, al líquido cefalorraquídeo para que interactúe con la sustancia patógena para atenuar su efecto en el cerebro.

SUMINISTRO DE CURCUMINA POR DERIVACIÓN

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud es una continuación en parte de la solicitud pendiente con núm.
5 de Serie de EE.UU. 12/359713, presentada el 26 de enero de 2009.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

La invención se refiere a un método para administrar curcumina a un paciente y más
10 particularmente para enviar un agente de curcumina intracranealmente para tratar un trastorno mental del ser humano tal como la enfermedad Alzheimer.

2. Descripción de la materia relacionada

El tejido cerebral humano incluye materia gris y blanca suspendidas en líquido
15 cefalorraquídeo en el cráneo y alimentadas por sangre suministrada por las arterias cerebrales. La materia gris tiene cuerpos celulares de neuronas separados estrechamente, tal como en la corteza cerebral, y la materia blanca subyacente contiene axones densamente compactados que transmiten señales a otras neuronas.

El tejido cerebral tiene diferentes densidades y comprende aproximadamente ocho
20 por ciento del contenido intracraneano, con la sangre y el líquido cefalorraquídeo que comprenden, cada uno, aproximadamente diez por ciento.

El líquido cefalorraquídeo se produce en varias cámaras conectadas conocidas como ventrículos y, típicamente, se renueva cuatro a cinco veces por día. El líquido

cefalorraquídeo en un ser humano sano fluye lenta y continuamente por los ventrículos, impulsados por pulsaciones de las arterias cerebrales, fluye alrededor de los tejidos cerebrales y la espina dorsal, y luego por pequeñas aberturas hasta la membrana aracnoidea, que es la capa central de las meninges que rodean el parénquima y los ventrículos cerebrales, donde el líquido finalmente se reabsorbe en el flujo sanguíneo.

Hay una serie de trastornos cerebrales que provienen de neurotoxinas u otras sustancias patógenas que pueden acumularse en el líquido cefalorraquídeo. Por ejemplo, se ha reconocido desde hace tiempo que la agregación de la proteína beta amiloide, que puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo, contribuye a la enfermedad degenerativa conocida como enfermedad de Alzheimer. El daño microscópico al tejido cerebral conduce a la atrofia y a un deterioro general en la función cerebral conocido como demencia.

La patente de los Estados Unidos núm. 5.980.480 por Rubenstein y otros describe un método y un aparato para el tratamiento del síntoma inicial de demencia en el adulto debido a la enfermedad de Alzheimer, en base a la premisa de que la disfunción de los procesos corporales normales pueden llevar a que los materiales nocivos se retengan en el líquido cefalorraquídeo. Una porción del líquido cefalorraquídeo de un paciente se retira a una velocidad controlada para estimular al cuerpo del paciente para que produzca líquido cefalorraquídeo para reponerlo y así diluya la concentración de cualquier material nocivo en el cráneo. El líquido extraído se devuelve a un espacio corporal tal como la cavidad peritoneal. En una modalidad se proporciona una cámara de dializado, estando sus paredes recubiertas con anticuerpos específicos contra los agentes objetivo en el líquido cefalorraquídeo extraído. Alternativamente, los

anticuerpos se unen a glóbulos, hebras u otras estructuras que pueden intercambiarse periódicamente dentro de la cámara del dializado por un puerto del dializado.

En la publicación de la patente de los Estados Unidos núm. 2009/0131850, Mark Geiger describe una bomba implantada y un sistema de filtro que tiene un medicamento o enzima para limpiar y filtrar el líquido cefalorraquídeo. Un lumen de un catéter de doble lumen saca líquido cefalorraquídeo a un receptáculo de fármacos y filtro y el otro lumen devuelve el líquido tratado al espacio aracnoideo del paciente.

En la patente de los Estados Unidos núm. 7.582.068 por Koullick y otros, se describe una derivación hidrocefálica resistente a la oclusión con un extremo proximal ubicado en el tejido cerebral y un extremo distal ubicado en el paciente fuera del cerebro o ubicado enteramente fuera del paciente. El extremo proximal de la derivación lleva un agente resistente a la oclusión o un agente antioclusión en las regiones que eluyen los fármacos o donde la coagulación o el crecimiento tisular tienden a ocluir el lumen de la derivación. Un gran número de posibles agentes farmacéuticos antioclusión se encuentran en una lista que incluye curcumina.

La curcumina se ha aplicado a stents endovasculares para disminuir la restenosis, tal como se describe en la publicación de los Estados Unidos núm. 2008/0241352 por Shalaby.

La molécula fenólica curcumina también es conocida como diferuloilmetano o (E,E)-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenilo)-1,6-heptadiena-3,5,-diona. La curcumina puede derivarse de una fuente natural, la hierba perenne *Curcuma longa* L., que es un miembro de la familia Zingiberaceae. La especia cúrcuma se extrae de los rizomas de *Curcuma longa* L. y desde hace mucho tiempo acompaña a los tratamientos de

medicina tradicional que se usan en la medicina hindú y china. La cúrcuma se administraba por vía oral o tópica en estos métodos de tratamientos tradicionales.

La curcumina se ha suministrado e inyectado a la arteria carótida de ratones transgénicos, tal como señalan Yang y otros en “Curcumin Inhibits Formation of

5 Amyloid Beta Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo (La cúrcuma inhibe la formación de oligómeros y fibrillas beta amiloides, se liga a las placas y reduce el amiloide in vivo)”, J. Biol. Chem. vol. 280, pp. 5892-5901 (2005). El artículo propone realizar ensayos clínicos en seres humanos para la curcumina para investigar si la curcumina podría prevenir o tal vez tratar la enfermedad de Alzheimer.

10 Por lo tanto, es deseable tener una técnica más simple, más rápida y más efectiva para reducir o eliminar sustancias patógenas en el líquido cefalorraquídeo humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15 Un objetivo de la presente invención es suministrar un agente de curcumina directamente al líquido cefalorraquídeo por un período prolongado para atenuar los efectos de una sustancia patógena en el cerebro de un ser humano.

Otro objetivo de la presente invención es tratar la demencia suministrando un agente de curcumina al cerebro.

20 Otro objetivo más de la invención es permitir el suministro prolongado y continuo de un agente de curcumina a áreas del cuerpo donde existen o podrían formarse neurotoxinas objetivo y, de este modo, reducir o eliminar la demencia tipo Alzheimer.

Esta invención resulta del hecho de que por lo menos uno, entre un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina administrado a un lugar subdural o submeníngeo en el cerebro, es probable que reduzca o elimine neurotoxinas y otros patógenos tales como las beta amiloides para tratar o prevenir la aparición de un trastorno cerebral, especialmente la demencia tipo Alzheimer. Los términos curcumina, híbrido de curcumina y análogo de curcumina se definen a continuación. Como se usa en la presente descripción, el término subdural pretende incluir a todos los tejidos, fluidos y espacios que subyacen en la capa exterior de la duramadre de los meninges y, por lo tanto, incluye los senos intradurales tales como el seno longitudinal superior, así como la materia gris, materia blanca y los ventrículos. Como se usa en la presente descripción, el término submeníngeo pretende incluir todo lo que subyace a la piamadre, que es la capa más profunda de los meninges; en otras palabras, el término submeníngeo excluye las membranas aracnoides y duramadre y cualquier espacio o seno dentro de ellas. Como se usa en la presente descripción, el término parénquima cerebral pretende incluir la materia gris, materia blanca y otras partes esenciales del cerebro que permiten su función.

Esta invención presenta un método por el cual un trastorno del cerebro humano relacionado con la presencia de una sustancia patógena en el líquido cefalorraquídeo se reduce o previene al seleccionar un ser humano para tratarlo como paciente y colocar un extremo proximal de un primer catéter, que tiene por lo menos un primer lumen en un primer lugar subdural en el cerebro del paciente, para establecer una comunicación abierta entre el primer lumen y el líquido cefalorraquídeo del paciente. Por un periodo de tiempo prolongado, se administra un agente de curcumina seleccionado de por lo menos uno,

entre un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina, al líquido cefalorraquídeo para que interactúe con la sustancia patógena para atenuar su efecto en el cerebro.

En una modalidad, se selecciona el paciente porque a él o ella se le ha diagnosticado un trastorno cerebral, preferentemente enfermedad de Alzheimer, para propósitos de un tratamiento de acuerdo con la presente invención. En una modalidad preferida, la curcumina llega a una concentración de tejido cerebral de por lo menos 0,1 μM , con mayor preferencia por lo menos 1 μM , con mayor preferencia por lo menos 5 μM , con mayor preferencia por lo menos 20 μM .

En algunas modalidades, el extremo proximal del catéter se coloca en un ventrículo del cerebro como el primer lugar subdural, y el líquido cefalorraquídeo mezclado con el agente de curcumina se devuelve directamente al primer lugar subdural. En otras modalidades, el líquido cefalorraquídeo mezclado con el agente de curcumina se devuelve directamente a otro lugar subdural en el cerebro del paciente. El líquido cefalorraquídeo expuesto se devuelve al paciente mediante un segundo lumen del primer catéter, o mediante un segundo lumen de un segundo catéter.

En una modalidad adicional, el agente de curcumina se libera de un receptáculo conectado al primer catéter. Preferentemente, el receptáculo incluye un frasco removible que lleva agente de curcumina o que es recargable de cualquier otra forma, de tal manera que puede añadirse más agente de curcumina para prolongar el periodo de tratamiento o aumentar la dosificación del agente de curcumina. En una modalidad, un catéter proximal conectado al receptáculo transporta líquido cefalorraquídeo mezclado con el agente de curcumina a otro lugar dentro del paciente

tal como la cavidad peritoneal. En otra modalidad, el agente de curcumina se libera desde un revestimiento que se lleva en por lo menos una porción del primer catéter.

En otra modalidad más, el método incluye, además, tomar muestras de líquido cefalorraquídeo en un lugar subdural distinto del primer lugar subdural, y medir la
5 concentración del agente de curcumina en el líquido cefalorraquídeo para estimar la concentración del tejido cerebral.

Esta invención también puede expresarse como un sistema y un método para atenuar o prevenir un trastorno del cerebro humano relacionado con la presencia de una sustancia patógena en el líquido cefalorraquídeo que implican seleccionar un ser humano para
10 tratarlo como paciente y colocar un extremo proximal de un primer catéter, que tiene por lo menos un primer lumen, en un primer lugar subdural, preferentemente un lugar submeníngeo, en el cerebro del paciente para establecer una comunicación abierta entre el primer lumen y el líquido cefalorraquídeo del paciente. Se extrae líquido cefalorraquídeo por el primer lumen y se lo expone a un agente de curcumina seleccionado de por lo
15 menos uno, entre un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina, para que interactúe con la sustancia patógena para atenuar su efecto en el cerebro. El líquido cefalorraquídeo expuesto se reincorpora al paciente para que el agente de curcumina alcance una concentración de tejido cerebral de por lo menos 0,1 μM .

20 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

A continuación se describen modalidades preferidas de la invención con mayor detalle en relación con las figuras, en las que:

Figura 1A es una vista seccional transversal en perspectiva de un paciente que muestra un catéter proximal colocado en un ventrículo en el cerebro del paciente, de acuerdo con una modalidad de la presente invención;

Figura 1B es una vista seccional transversal lateral de un sistema de receptáculo de
5 doble lumen tipo Ommaya para suministrar un agente de curcumina de acuerdo con la presente invención;

Figura 1C una vista en perspectiva de un sistema de suministro por bomba de acuerdo con otra modalidad de la presente invención; y

Las Figuras 1D-22 y la Figura 29 se incorporan como referencia de la solicitud de
10 EE.UU. núm. 12/359.713 presentada el 26 de enero de 2009 y titulada "Methylene Blue-Curcumin Analog for the Treatment of Alzheimer's Disease (Análogo de azul de metileno-curcumina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer)".

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS ACTUALMENTE

El término “agente de curcumina” se describe con mayor detalle a continuación. Una porción del sistema 10 de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se ilustra en la

Figura 1A; la porción tiene un catéter proximal 12, un receptáculo 14 y un catéter distal 16.

Se selecciona un paciente P en base a uno o más criterios, tales como haber sido diagnosticado con un desorden cerebral tal como la enfermedad de Alzheimer. El receptáculo 14 se implanta debajo del cuero cabelludo del paciente P y una porción delantera 18 del catéter proximal 12, también conocido como catéter ventricular en esta

construcción, se coloca a través de un agujero de trepanación 20 a un primer lugar subdural, tal que los agujeros de entrada 22 del extremo proximal 24 se comunican con el líquido cefalorraquídeo en el ventrículo derecho RV. Alternativamente, el extremo proximal 24 se coloca en el ventrículo izquierdo LV u otro lugar subdural, preferentemente un lugar submeníngeo, en contacto con el líquido cefalorraquídeo del paciente P.

En esta construcción, el catéter 12 define por lo menos un primer lumen que se comunica con los agujeros de entrada 22 en el extremo proximal 24 y con el receptáculo 14 en el extremo distal 26. El líquido cefalorraquídeo se extrae por el primer lumen al receptáculo 14, que incluye un frasco removible 28 con el puerto de acceso 30. Preferentemente, el agente de curcumina se carga al frasco 28 antes de la

implantación del sistema 10, y entonces pueden ampliarse o aumentarse cantidades de dosificación de agente de curcumina por inyección de aguja por el puerto de acceso 30. El frasco 28 también puede retirarse y recargarse o reemplazarse, según se desee. El agente de curcumina se suministra por un periodo de tiempo prolongado para

interactuar con una o más sustancias patógenas para atenuar el efecto de la sustancia patógena sobre el cerebro del paciente. Preferentemente, la concentración deseada de tejido cerebral del agente de curcumina se logra tal como se describe a continuación.

El catéter distal 16 devuelve el líquido cefalorraquídeo, expuesto al agente de curcumina de acuerdo con la presente invención, a otro lugar dentro del paciente P, tal como la cavidad peritoneal. Alternativamente, otro lumen devuelve el líquido cefalorraquídeo expuesto a un lugar subdural tal como se muestra en la Figura 1B para el sistema tipo Ommaya 40 de acuerdo con otro aspecto de la presente invención. El primer catéter 42 y el segundo catéter 44 que tienen los lúmenes 46 y 48, respectivamente, se pasan por el agujero de trepanación 50 en el cráneo S del paciente P. En una construcción alternativa, los lúmenes 46 y 48 están definidos por un solo catéter. Típicamente, el extremo proximal 51 del primer catéter 42 se coloca en un primer lugar subdural para sacar el líquido cefalorraquídeo y el extremo proximal 53 se coloca en un segundo lugar subdural, que puede ser el mismo espacio, tejido o región del cerebro u otro distinto, para devolver el líquido cefalorraquídeo expuesto directamente al cerebro. En otra construcción, el agente de curcumina simplemente se suministra por el lumen 48 al líquido cefalorraquídeo, mientras que otro líquido cefalorraquídeo se saca por el lumen 46 para propósitos de muestreo y medición.

El sistema 40 puede derivarse de o puede utilizar dispositivos tales como el dispositivo de tubo capilar embobinado de flujo volumétrico constante Codman 3000, que incrementa la dosificación del agente de curcumina incrementando su concentración al pasar por los tubos capilares. Otro dispositivo es el dispositivo Arquímedes con el chip grabado que tiene un trayecto tortuoso para definir la velocidad de flujo de los líquidos

suministrados. Ambos dispositivos se encuentran disponibles comercialmente de Codman & Shurtleff, Inc. de Raynham, Massachusetts.

Como se ilustra en la Figura 1B en vista seccional transversal lateral parcial, el lumen 46 se comunica con una primera cámara 52 definida por la pared del domo 56, y el lumen 48 se comunica con una segunda cámara 54 definida por la pared del domo 58, que está separada de la cámara 52 por el septo 60. Las paredes del domo 56 y 58 pueden distinguirse y palparse táctilmente por separado para trasladar líquido a través ellas. En otra construcción como se muestra en espectro, el septo 60 continúa hacia arriba como septo 60' hasta una única pared del domo 62, definiendo o cubriendo ambas cámaras 52 y 54. En cualquiera de las dos construcciones se puede proporcionar una válvula de retención al líquido para que fluyan en una sola dirección entre las cámaras 52 y 54 durante la palpación. También se puede proporcionar una cámara separada tipo "pera de succión" para activación mecánica o electromecánica, según se desee.

Como se ilustra aún más en la Figura 1B, en una construcción, el sistema 40 incluye el catéter multi-lumen 70 que define un lumen 72 que se comunica con la cámara 52 y un lumen 74 que se comunica con la cámara 54 para permitir que el líquido se extraiga remotamente, se suministre y/o devuelva separada e independientemente para cada cámara 52, 54. Puede utilizarse una bomba de suministro remoto 90 tal como se muestra en la Figura 1C para comunicarse con uno o más lúmenes por el catéter 92 implantado debajo la piel del paciente P. Un ejemplo de una bomba adecuada es la bomba CODMAN Medstream con válvula piezoeléctrica con un ciclo de servicio variable que actualmente se encuentra disponible comercialmente de Codman & Shurtleff, Inc. de Raynham, Massachusetts. Otros tipos de válvulas o dispositivos de suministro pueden

utilizarse para suministrar agente de curcumina directamente al líquido cefalorraquídeo por días, semanas o meses, según se desee, de acuerdo con la presente invención.

El líquido cefalorraquídeo puede exponerse a un agente de curcumina de acuerdo con la presente invención en uno o más receptáculos o por contacto con un recubrimiento,

5 una superficie o sustrato poroso que contenga el agente de curcumina. En una construcción, una membrana hidrófila y lipófila, preferentemente transportada en un cartucho removible y reemplazable, captura un gel que contiene un agente de curcumina y permite que solamente el líquido cefalorraquídeo fluya a través de ella. Se puede proporcionar una porosidad mínima para capturar las partículas en ella, tales como partículas beta amiloides enlazadas u otras sustancias patógenas enlazadas.

10 Alternativamente, el agente de curcumina se combina con el material del catéter tal como silicona, o se lo captura mecánicamente mediante un sustrato tal como el descrito en la publicación de la patente de EE.UU. núm. 2006/0004317 por Mauge y otros, titulada "Hydrocephalus Shunt (Derivación para la hidrocefalia)", incorporada en la presente como referencia. Parte o toda la longitud del catéter puede "doparse" con agente de curcumina para que eluya directamente al líquido cefalorraquídeo.

En las construcciones en las que el catéter 92 no define otro lumen para devolver el líquido cefalorraquídeo expuesto a curcumina a un lugar subdural, el líquido cefalorraquídeo expuesto se devuelve a otro lugar dentro del paciente por un catéter 20 94, tal como a la cavidad peritoneal. Las muestras de líquido cefalorraquídeo, antes y/o después de la exposición a un agente de curcumina, pueden conseguirse por el puerto 96. Alternativamente, las sustancias patógenas aglomeradas pueden extraerse

periódicamente del líquido cefalorraquídeo del paciente y examinarse o desecharse en forma segura.

Como se usa en la presente descripción, el término “agente de curcumina” incluye “curcumina”, un “híbrido de curcumina”, y/o un “análogo de curcumina”, según se

5 definen a continuación y en una solicitud prioritaria titulada “Methylene Blue-Curcumin Analog for the Treatment of Alzheimer's Disease”, en la solicitud de patente de EE.UU.

núm. 12/359.713 presentada el 26 de enero de 2009, incorporada en la presente como referencia en su totalidad. La curcumina comercial incluye, típicamente, tres

componentes principales: curcumina (77 %), demetooxicurcumina (17 %), y
10 bisdemetoxicurcumina (3 %), que frecuentemente se denominan “curcuminoides.”

Como se usa en la presente descripción, el término “curcumina” incluye uno o más de estos tres componentes principales de curcumina comercial, y cualquier derivado activo

de estos agentes. Esto incluye derivados naturales y sintéticos de curcumina y curcuminoides, e incluye cualquier combinación de más de un curcuminóide o derivado

15 de curcumina. Los derivados de curcumina y curcuminoides incluyen los derivados descritos en la solicitud de patente de EE.UU. núm. 20020019382, específicamente incorporada en la presente descripción como referencia.

Las modificaciones de curcumina y sus fragmentos funcionales que mejoran o no afectan en gran medida la capacidad para tratar la enfermedad de Alzheimer, también están

20 incluidas en el término “curcumina”. Tales modificaciones incluyen, por ejemplo, adiciones, deleciones o reemplazos de uno o más grupos funcionales. Estas modificaciones bien mejoran o bien no alteran la estructura, conformación o actividad funcional de la curcumina o un fragmento funcional de éstas. Además, la curcumina o sus fragmentos funcionales

pueden modificarse por la adición de marcadores epítopes u otras secuencias que ayudan en su purificación y que no afectan grandemente su actividad. Como se usa en la presente descripción, el término “fragmento funcional,” en relación con una curcumina, pretende incluir cualquier porción de curcumina que mantiene su capacidad de inhibir la oxidación, o

5 previene la formación oligómeros beta amiloides. Si se desea, un fragmento funcional puede incluir regiones de la curcumina con actividades que cooperan beneficiosamente a la capacidad de inhibir la oxidación o formación de oligómeros.

La curcumina es soluble en etanol, alcalinos, cetonas, ácido acético y cloroformo. Es insoluble en agua. La curcumina es, por lo tanto, lipófila y generalmente se vincula

10 fácilmente con los lípidos. En ciertas modalidades, la curcumina también puede formularse como metal quelato.

Además, de acuerdo con la presente invención, se pueden usar análogos de curcumina públicamente conocidos. Como se usa en la presente descripción, los “análogos de curcumina” son aquellos compuestos que, debido a su similitud estructural con la

15 curcumina, exhiben efectos antiproliferativos o efectos proapoptóticos sobre las células cancerígenas similares a los de la curcumina. Los análogos de curcumina que pueden tener efectos anticancerígenos similares a la curcumina incluyen ar-tumerona, metilcurcumina, demetoxi curcumina, bisdemetoxicurcumina, curcuminato sódico, dibenzoilmetano, acetilcurcumina, feruloilmetano, tetrahidrocurcumina, 1,7-bis(4-

20 hidroxí-3i-metoxifenilo)-1,6-heptadiena-3,5-diona (curcumina1), 1,7-bis(piperonil)-1,6-heptadiena-3,5-diona(piperonil curcumina)1,7-bis(2-hidroxí naftilo)-1,6-heptadiena-2,5-diona(2-hidroxil naftilo curcumina), 1,1-bis(fenil)-1,3,8,10-undecatetraena-5,7-diona (cinamil curcumina) y similares (Araujo y León, 2001; Lin y otros, 2001; John y otros,

2002; véase también Ishida y otros, 2002). Los análogos de curcumina pueden incluir, además, isómeros de curcumina, tales como los isómeros de curcumina (Z,E) y (Z,Z). En una modalidad relacionada, en la presente invención también pueden usarse metabolitos de curcumina que tienen efectos anticancerígenos similares a los de la curcumina. Los metabolitos de curcumina conocidos incluyen glucoronidas de tetrahidrocurcumina y hexahidrocurcumina, y ácido dihidroferúlico. En ciertas modalidades, los análogos o metabolitos de curcumina pueden formularse como metal quelatos, especialmente quelatos de cobre. Otros derivados de curcumina, análogos de curcumina y metabolitos de curcumina adecuados para usar en la presente invención resultarán evidentes para una persona con experiencia en la materia.

En algunas modalidades, los análogos de curcumina son aquéllos que se encuentran en la solicitud de patente de EE.UU. núm. 2005/0181036. En otras modalidades, los análogos de curcumina son los que se encuentran en la solicitud de patente publicada de EE.UU. núm. 2006/0067998. En otras modalidades más, los análogos de curcumina son los que se encuentran en la solicitud de patente publicada de EE.UU. núm. 2005/0267221.

En ciertos aspectos, 1,7,-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadi- ena-3,5-diona es la curcumina que puede usarse en la presente invención. Otros análogos de curcumina (curcuminoides) que pueden usarse incluyen, por ejemplo, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina, dihidrocurcumina, tetrahidrocurcumina, hexahidrocurcumina, dihidroxitetrahidrocurcumina, Yakuchinona A y Yakuchinona B, y sus sales, oxidantes, reductores, glicósidos y ésteres de ellos. Tales análogos se describen en la solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 20030147979; y en la solicitud de patente de

los Estados Unidos núm. 5.891.924 incorporándose ambas en la presente descripción en su totalidad como referencia.

Otros análogos de curcumina (curcuminoides) que pueden usarse de acuerdo con la presente invención incluyen dihidroxicurcumina y NDGA. Ejemplos adicionales de

5 análogos de curcumina incluyen, pero sin limitarse a, (a) ácido ferúlico (es decir, ácido 4-hidroxi-3-metoxicinámico; ácido 3,4-metilendioxicinámico; y ácido 3,4-dimetoxicinámico); (b) cetonas aromáticas (es decir, 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-buten-2-ona; zingerona; -4-(3,4-metilendioxfenilil-2-butanona; 4-(p-hidroxifenil)-3-buten-2-ona; 4-hidroxicumilofenona; 4-hidroxibenzilactona; 4-hidroxibenzofenona; 1,5-bis(4-dimetilaminofenil)-1,4-pentadien-3-ona); (c) dicetonas aromáticas (es decir, 6-hidroxi-2-benzilideno-3-metil-2-penten-4-ona); (d) compuestos de ácido cafeico (es decir, ácido 3,4-dihidroxicinámico); (e) ácido cinámico; (f) ácidos carboxílicos aromáticos (es decir, ácido 3,4-dihidroxi-3-fenilpropanoico; ácido 2-hidroxi-3-fenilpropanoico; ácido 3-hidroxi-3-fenilpropanoico y ácido 4-hidroxi-3-fenilpropanoico); (g) ácidos cetocarboxílicos aromáticos (es decir, ácido 4-hidroxifenilpirúvico); y (h) alcoholes aromáticos (es decir, alcohol 4-hidroxifenetilo). Estos análogos y otros análogos representativos que pueden usarse en la presente invención se describen más aun en las patentes WO9518606 y WO01040188, incorporadas en la presente como referencia en su totalidad.

La curcumina o análogos de ésta pueden purificarse a partir de plantas o pueden sintetizarse químicamente con métodos bien conocidos y empleados por las personas con experiencia en la materia. La curcumina derivada de plantas y/o sus análogos pueden obtenerse por extracción de plantas que incluyen Zingiberaceae Curcuma, tales como Curcuma longa (cúrcuma), Curcuma aromatica (cúrcuma salvaje), Curcuma zedoaria (zedoaria), Curcuma xanthorrhiza, mango, jengibre, arrurruz

indonesio, zedoaria amarilla, zedoaria negra y galangal. Los métodos para aislar curcuminoides de cúrcuma son bien conocidos en la materia (Janaki y Bose, 1967). Además, la curcumina puede obtenerse de fuentes comerciales, por ejemplo, puede obtenerse de Sigma Chemicals Co (St. Louis, Mo.).

5 Para preparar curcumina y sus análogos para usar en la presente invención puede emplearse cualquier método convencional. Por ejemplo, oleoresina de cúrcuma, un aditivo alimenticio que contiene básicamente curcumina, puede elaborarse extrayendo de un producto seco de rizoma de cúrcuma con etanol a temperatura elevada, con aceite y grasa caliente o propilenglicol, o con hexano o acetona, de temperatura
10 ambiente a alta temperatura. Alternativamente, éstos pueden producirse mediante los métodos descritos en las solicitudes de patentes japonesas núms. 2000-236843, H-11-235192 y H-6-9479, y la solicitud de patente de los Estados Unidos núm. 20030147979, incorporadas como referencia en la presente invención en su totalidad. En ciertas modalidades, un producto purificado de por lo menos una curcumina y/o su
15 análogo puede suministrarse al líquido cefalorraquídeo de acuerdo con la presente invención. Alternativamente, puede usarse un producto semipurificado o crudo de ésta, siempre y cuando no contenga impurezas que pueden no ser aceptables como producto farmacéutico o alimenticio.

Se ha hecho pocos ensayos de la potencia de los análogos de curcumina contra los
20 beta ameloides. Park, J. Nat. Prod., 65,9, septiembre de 2002, reporta haber ensayado los siguientes análogos de curcumina para comprobar su capacidad de proporcionar protección in vitro a las células PC12 contra un ataque de beta amiloides

(con los números de referencia 31-34 de la Figura 1d de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12,359.713, incorporada en la presente como referencia:

4''-(3'''-metoxi-4'''-hidroxifenil)-2''-oxo-3''-enebutanil3-(3'-metoxi-4'hidroxifenil) propenoato **(31)**;

5 1-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7-(4-hidroxifenil)-1,6-heptadiena-3,5-diona (demetoxicurcumina)**(32)**;

1,7-bis(4-hidroxifenil)-1,6-heptadiena-3,5-diona (bisdemetoxicurcumina), **(33)**; y
1,7-bis(4-hidroxifenil)-1-hepteno-3,5-diona **(34)**.

Un análisis de los datos Park revela que cada uno de los compuestos **(31)-(34)** es un
10 neuroprotector más potente contra los beta amiloides que la curcumina, estando los compuestos **(31)** y **(34)** aproximadamente entre 5 y 10 veces más potentes. Por lo tanto, en modalidades preferidas, cada compuesto **(31)-(34)** se usa solo o de forma combinada como el compuesto madre para la fabricación y el uso de un profármaco de curcumina. Cada uno de los compuestos madre pueden obtenerse por los métodos descritos en Park.

15 En otras modalidades, la curcumina se combina con un segundo agente terapéutico, preferentemente otro polifenol tal como resveratrol, para formar una "híbrido de curcumina" que se suministra al líquido cefalorraquídeo de acuerdo con la presente invención. En algunas modalidades, la curcumina se proporciona en una formulación con otro compuesto seleccionado del grupo que consiste de extracto de ginkgo
20 biloba, resveratrol, hispidina, genisteína ácido elágico, 1,25 dihidroxivitamina D3, catequina de té verde EGCG, y ácido docosahexaenoico (DHA).

Hay una serie de híbridos de curcumina, así como los análogos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713, incorporado en la presente como referencia, para

suministrar al líquido cefalorraquídeo de acuerdo con la presente invención. Las Figuras 2-16 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describen varios derivados de curcumina que son híbridos de curcumina y varios otros polifenoles naturales. Cada uno de estos derivados es un compuesto trifenólico, en donde la estructura del intermedio dicetona de curcumina se reemplaza por un grupo fenólico. El compuesto resultante retiene el separador entre los dos fenoles de curcumina, y además posee la separación bifenólica del polifenol adicional. La Figura 2 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe las estructuras de curcumina, resveratrol, y dos híbridos de curcumina-resveratrol. Cada híbrido retiene la separación interfenólica de la curcumina y del reveratrol. La Figura 3 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método de elaborar el híbrido curcumina-resveratrol I. La Figura 4 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método de elaborar el híbrido curcumina-resveratrol II. La Figura 5 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método de elaborar un híbrido de curcumina-resveratrol con tres grupos hidroxilo en cada grupo fenólico central y grupos fenólicos laterales. La Figura 6 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe la curcumina, resveratrol y un híbrido de éstos, en donde todos los fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales trihidroxilo y un grupo fenólico central dihidroxilo. La Figura 7 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método de elaborar el híbrido de curcumina-resveratrol de la Figura 6. La Figura 8 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 es similar al híbrido de la Figura 6, pero en el que los grupos metoxi de la molécula base de curcumina se retienen. La Figura 9 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe curcumina, oxirresveratrol y un

híbrido de éstos, en donde todos los hidroxilos/fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales hidroxilo y un grupo fenólico central trihidroxilo. La Figura 10 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe curcumina, piceatanol y un híbrido de éstos, en donde todos los

5 hidroxilos/fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales hidroxilo y un grupo fenólico central trihidroxilo. La Figura 11 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método para elaborar un híbrido de curcumina-resveratrol, en donde todos los hidroxilos/fenólicos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando grupos

10 fenólicos laterales hidroxilo y un grupo fenólico central dihidroxilo.

La Figura 12 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713, incorporada en la presente como referencia, describe curcumina, BDMC, resveratrol e híbridos de curcumina de éstos, en donde todos los fenólicos de los compuestos naturales están

15 representados en el híbrido, proporcionando grupos fenólicos laterales hidroxil demetoxi y un hidroxil o grupo fenólico central dihidroxilo. La Figura 13 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 presenta un método para elaborar el compuesto de la Figura 12 que tiene grupos fenólicos laterales hidroxil dimetoxi y un grupo fenólico central hidroxil. La molécula del análogo de curcumina que se muestra en la Figura 13

20 es 1-hidroxil 3,5-bis (4'-hidroxil estililo) benceno. Mediante deleción simple de un grupo metoxi en uno de los reactivos, el 3,5-bis (4'-hidroxil estililo) benceno puede elaborarse mediante un método prácticamente similar al que se muestra en la Figura 13. La Figura 14 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 presenta un método para

elaborar el compuesto de la Figura 12 que tiene grupos fenólicos laterales hidroxil dimetoxi y un grupo fenólico central dihidroxil. La molécula del análogo de curcumina que se muestra en la Figura 14 es 1,3-dihidroxil 4,6-bis (4'-hidroxil estirilo) benceno.

- 5 La Figura 15 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe curcumina, piceatanol y un híbrido de éstos, en donde la mayoría de los hidroxilos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando dihidroxilos en los grupos fenólicos finales y un solo hidroxilo en el grupo fenólico central en las posiciones que son comunes para los dos compuestos naturales. Kim, Ann N Y Acad Sci., enero de
- 10 2007;1095:473-82 revela que el tratamiento con piceatanol atenúa la acumulación intracelular de ROS inducido por el tratamiento de las células PC12 con Ab, e inhibe las características apoptóticas inducidas por Ab que incluyen la fragmentación del DNA internucleosomal, la condensación del núcleo, clivaje de la polimerasa poli(ADP-ribosa) (PARP), y activación de caspasa-3. La molécula del análogo de curcumina-piceatanol que
- 15 se muestra en la Figura 15 es 1-hidroxil 3,5-bis (3', 4'-dihidroxil estirilo) benceno. Mediante deleción simple de un grupo metoxi en uno de los reactivos, 3,5-bis (3', 4'-dihidroxil estirilo) benceno puede elaborarse mediante un método prácticamente similar al que se muestra en la Figura 15. La Figura 16 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 presenta un método para elaborar el compuesto de la Figura 15.
- 20 En algunas modalidades se utiliza un análogo de curcumina que comprende por lo menos una estructura seleccionada del grupo que consiste de:
- a) 1-hidroxil 3,5-bis (4'-hidroxil estirilo) benceno,
 - b) 1,3-dihidroxil 4,6-bis (4'-hidroxil estirilo) benceno,

- c) 1-hidroxil 3,5-bis (3', 4'-dihidroxil estirilo) benceno, y
- d) 3,5-bis (3', 4'-dihidroxil estirilo) benceno.

En algunas modalidades se utiliza un análogo de curcumina que comprende 1-hidroxil 3,5-bis (4'-hidroxil estirilo) benceno. En algunas modalidades se presenta un análogo de curcumina que comprende, 5-bis (4'-hidroxil estirilo) benceno. En algunas modalidades se presenta un análogo de curcumina que comprende 1,3-dihidroxil 4,6-bis (4'-hidroxil estirilo) benceno. En algunas modalidades se presenta un análogo de curcumina que comprende 1-hidroxil 3,5-bis (3', 4'-dihidroxil estirilo) benceno. En algunas modalidades se presenta un análogo de curcumina que comprende 3,5-bis (3', 4'-dihidroxil estirilo) benceno.

Más híbridos de curcumina suministrados al líquido cefalorraquídeo de acuerdo con la presente invención se describen en las Figuras 17-22 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 incorporada en la presente como referencia. La Figura 17 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe las estructuras de curcumina, 3,3',4' fisetina y un híbrido de curcumina- 3,3',4' fisetina, en donde todos los hidroxilos de la curcumina y compuestos de 3,3',4' fisetina están representados en el híbrido, proporcionando dihidroxilos en los grupos fenólicos finales y un hidroxilo en el lugar de cada enlace doble. Maher, Free Radic Res. octubre de 2006;40(10):1105-11 revela que las fisetinas en general y la 3,3',4' fisetina en particular tienen potentes propiedades neurotróficas (micromolares bajas). La Figura 18 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método para elaborar el híbrido de curcumina-3,3',4' fisetina de la Figura 17. La Figura 19 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe las estructuras de curcumina, honokiol y un híbrido de curcumina- honokiol, en donde todos los hidroxilos de los compuestos de

curcumina y honokiol están representados en el híbrido, proporcionando un solo hidroxilo en los grupos fenólicos finales y un hidroxilo en el lugar de cada enlace doble. Fukuyama, Bioorg Med Chem Lett. abril 22 de 2002;12(8):1163-6 revela que honokiol tiene potentes características neurotróficas. La Figura 20 de la solicitud de

5 patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método para elaborar el híbrido de curcumina- honokiol de la Figura 19. La Figura 21 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método para elaborar un híbrido de honokiol de la Figura 13, en donde todos los hidroxilos de los compuestos naturales están representados en el híbrido, proporcionando un solo hidroxilo en los grupos fenólicos

10 finales en las posiciones que son comunes para los dos compuestos naturales, un hidroxilo en el grupo fenólico central, y un hidroxilo en el lugar de cada enlace doble de curcumina. La Figura 22 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 describe un método para elaborar un híbrido de 3,3',4' fisetina de la Figura 15, en donde todos los fenólicos de los compuestos naturales están representados en el

15 híbrido, proporcionando un solo hidroxilo en los grupos fenólicos finales y grupo fenólico central hidroxilo en las posiciones que son comunes para los dos compuestos naturales, y un hidroxilo adicional en el lugar de cada enlace doble de curcumina.

Otro híbrido de curcumina suministrado al líquido cefalorraquídeo de acuerdo con la presente invención incluye azul de metileno, tal como se describe en la solicitud de

20 patente núm. 12/359.713, incorporada en la presente como referencia. Como se menciona en la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713, la sección central hidrófoba de curcumina de siete carbonos (o BDMC) tiene la misma longitud que la sección central de azul de metileno tricíclica no polar. Además, la sección central

hidrófoba de curcumina de siete carbonos (o BDMC) proporciona resonancia a través de enlaces dobles separados de una manera que puede ser funcionalmente similar a los enlaces dobles de la sección de azul de metileno tricíclica no polar. De acuerdo con esto, se cree que el par de grupos hidroxifenilos laterales de curcumina (o BDMC) pueden añadirse al azul de metileno de manera que conserve tanto su relación espacial (y por lo tanto, su capacidad de unión con amiloides) y su interacción con los enlaces dobles centrales de curcumina. El resultado es una molécula (50) que tiene muchas de las cualidades deseadas, tanto de la curcumina como del azul de metileno. Esta molécula (50) se muestra en la Figura 29 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713 y se llama 2,6-bis (4', 4" dihidroxifenilo), cloruro de 3,7-bis (dimetilamino)-fenazationium. Por lo tanto, en otra modalidad de la presente invención, se proporciona un híbrido de curcumina (o BDMC) y azul de metileno que se suministra al líquido cefalorraquídeo de acuerdo con la presente invención. Este híbrido de BDMC y azul de metileno se muestra como la molécula (50) en la Figura 29 de la solicitud de patente de EE.UU. núm. 12/359.713.

De este modo, aunque se ha demostrado, descrito y señalado nuevos rasgos fundamentales de la invención en relación con una modalidad preferida de la misma, se entenderá que diversas omisiones, sustituciones y cambios en la forma y detalles de los dispositivos ilustrados, y en su funcionamiento, se pueden llevar a cabo por aquellos con experiencia en la materia sin apartarse del espíritu y el campo de la invención. Por ejemplo, se expresa la intención de que todas las combinaciones de los elementos y/o las etapas que realizan sustancialmente la misma función, sustancialmente de la misma manera, logren que se encuentren los mismos

resultados en el campo de la invención. La sustitución de elementos de una modalidad descrita a otra también se considera y contempla. También se debe comprender que las figuras no están, necesariamente, hechas a escala, sino que son meramente de naturaleza conceptual. Por lo tanto, la intención es que se limite
5 únicamente según lo indicado en el campo de las reivindicaciones adjuntas.

Cada patente otorgada, solicitud de patente pendiente, publicación, artículo de revista, libro o cualquier otra referencia citada en este documento se incorpora como referencia en su totalidad.

REIVINDICACIONES:

1. Un método para reducir o prevenir un trastorno del cerebro humano relacionado con la presencia de una sustancia patógena en el líquido cefalorraquídeo;

5 el método comprende:

seleccionar a un ser humano para tratarlo como paciente;

colocar un extremo proximal de un primer catéter, que tiene por lo menos un primer lumen, en un primer lugar subdural en el cerebro del paciente para establecer una comunicación abierta entre el primer lumen y el líquido cefalorraquídeo del paciente; y

10 por un periodo de tiempo prolongado, administrar un agente de curcumina seleccionado de por lo menos uno, entre un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina, al líquido cefalorraquídeo para que interactúe con la sustancia patógena para atenuar su efecto en el cerebro.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además
15 porque al paciente se le ha diagnosticado un desorden cerebral.

3. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque al paciente se le ha diagnosticado la enfermedad de Alzheimer.

4. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el extremo proximal del catéter se coloca en un ventrículo del cerebro como el
20 primer lugar subdural.

5. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el líquido cefalorraquídeo mezclado con el agente de curcumina se devuelve directamente al primer lugar subdural.

6. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el líquido cefalorraquídeo mezclado con el agente de curcumina se devuelve directamente a otro lugar subdural en el cerebro del paciente.
7. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente de curcumina alcanza una concentración de tejido cerebral de por lo menos 0,1 μM .
8. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente de curcumina alcanza una concentración de tejido cerebral de por lo menos 1 μM .
9. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente de curcumina alcanza una concentración de tejido cerebral de por lo menos 5 μM .
10. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente de curcumina alcanza una concentración de tejido cerebral de por lo menos 20 μM .
11. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque el agente de curcumina se libera desde un receptáculo conectado al primer catéter.
12. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque un catéter proximal conectado al receptáculo transporta el líquido cefalorraquídeo mezclado con el agente de curcumina a otro lugar dentro del paciente.
13. El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque el receptáculo incluye un frasco removible que lleva el agente de curcumina.
14. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque por lo menos un poco del agente de curcumina se libera desde un revestimiento que se lleva en por lo menos una porción del primer catéter.

15. El método de conformidad con la reivindicación 1 que incluye, además, tomar muestras de líquido cefalorraquídeo en un lugar subdural que es distinto del primer lugar subdural y medir la concentración del agente de curcumina en el líquido cefalorraquídeo.

16. Un método para reducir o prevenir un trastorno del cerebro humano
5 relacionado con la presencia de una sustancia patógena en el líquido cefalorraquídeo; el método comprende:

seleccionar a un ser humano para tratarlo como paciente;

colocar un extremo proximal de un primer catéter, que tiene por lo menos un primer lumen, en un primer lugar subdural en el cerebro del paciente para establecer
10 una comunicación abierta entre el primer lumen y el líquido cefalorraquídeo;

extraer líquido cefalorraquídeo por el primer lumen y exponerlo a un agente de curcumina que incluye por lo menos uno, entre curcumina, un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina, para que interactúe con la sustancia patógena para atenuar su efecto en el cerebro; y

15 devolver el líquido cefalorraquídeo expuesto al paciente, caracterizado además porque el agente de curcumina alcanza una concentración de tejido cerebral de por lo menos 0,1 μM .

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el líquido cefalorraquídeo expuesto se devuelve al paciente por un segundo
20 lumen del primer catéter.

18. El método de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado además porque el líquido cefalorraquídeo expuesto se devuelve al paciente por el lumen de un segundo catéter.

19. El método de conformidad con la reivindicación 16 que incluye, además, tomar muestras de líquido cefalorraquídeo en un lugar subdural que es distinto del primer lugar subdural y medir la concentración del agente de curcumina en el líquido cefalorraquídeo para estimar la concentración del tejido cerebral.

5 20. Un método para reducir un trastorno del cerebro humano relacionado con la presencia de una sustancia patógena en el líquido cefalorraquídeo; el método comprende:

seleccionar un ser humano para tratarlo como paciente, al que se le ha diagnosticado con demencia;

colocar un extremo proximal de un primer catéter, que tiene por lo menos un primer

● 10 lumen, en un primer lugar submeníngeo en el cerebro del paciente para establecer una comunicación abierta entre el primer lumen y el líquido cefalorraquídeo del paciente; y

por un periodo de tiempo prolongado, administrar un agente de curcumina seleccionado de por lo menos uno, entre un híbrido de curcumina y un análogo de curcumina, al líquido cefalorraquídeo para que interactúe con la sustancia patógena
15 para atenuar su efecto en el cerebro, caracterizado además porque el agente de curcumina se libera desde un receptáculo conectado al primer catéter y alcanza una concentración de tejido cerebral de por lo menos 1 μM .

● 21. El método de conformidad con la reivindicación 20 que incluye, además, tomar muestras de líquido cefalorraquídeo en un lugar subdural que es distinto del primer
20 lugar subdural y medir la concentración del agente de curcumina en el líquido cefalorraquídeo para estimar la concentración del tejido cerebral.

FIG. 1A

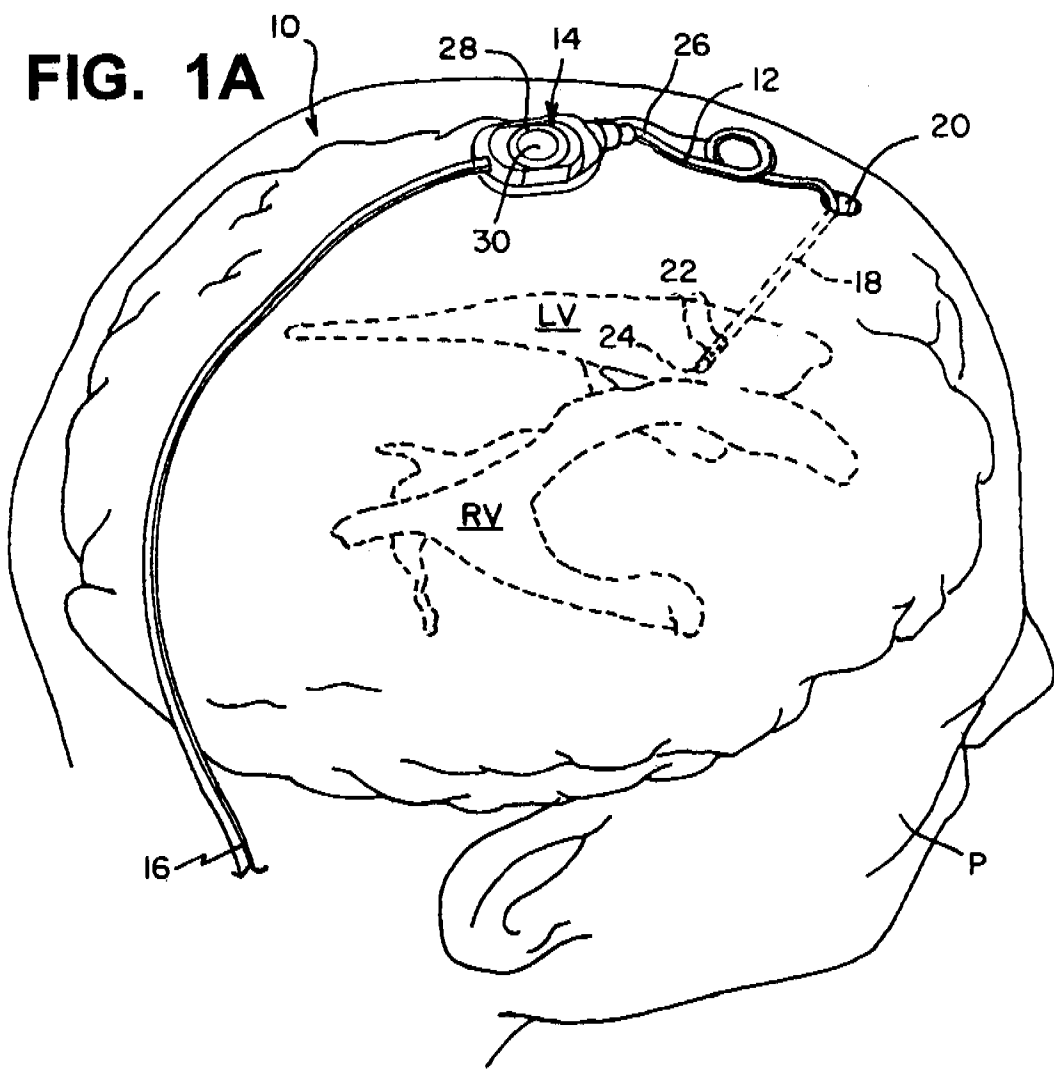


FIG. 1B

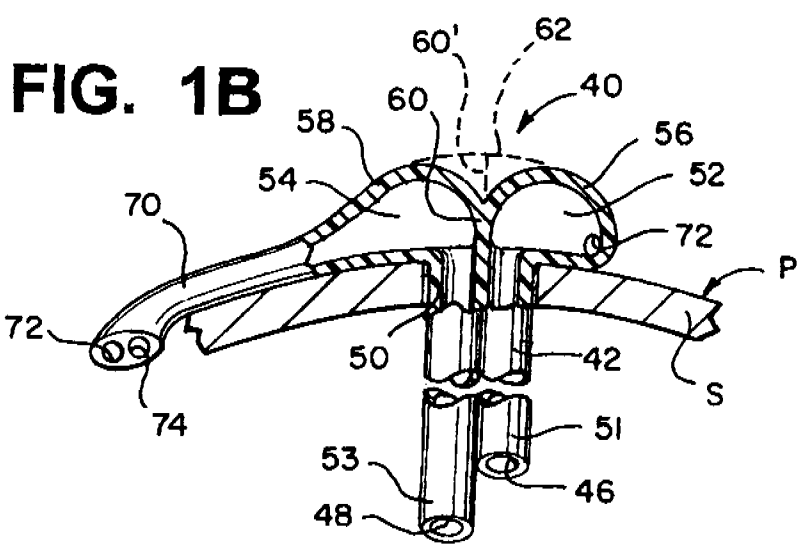


FIG. 1 C

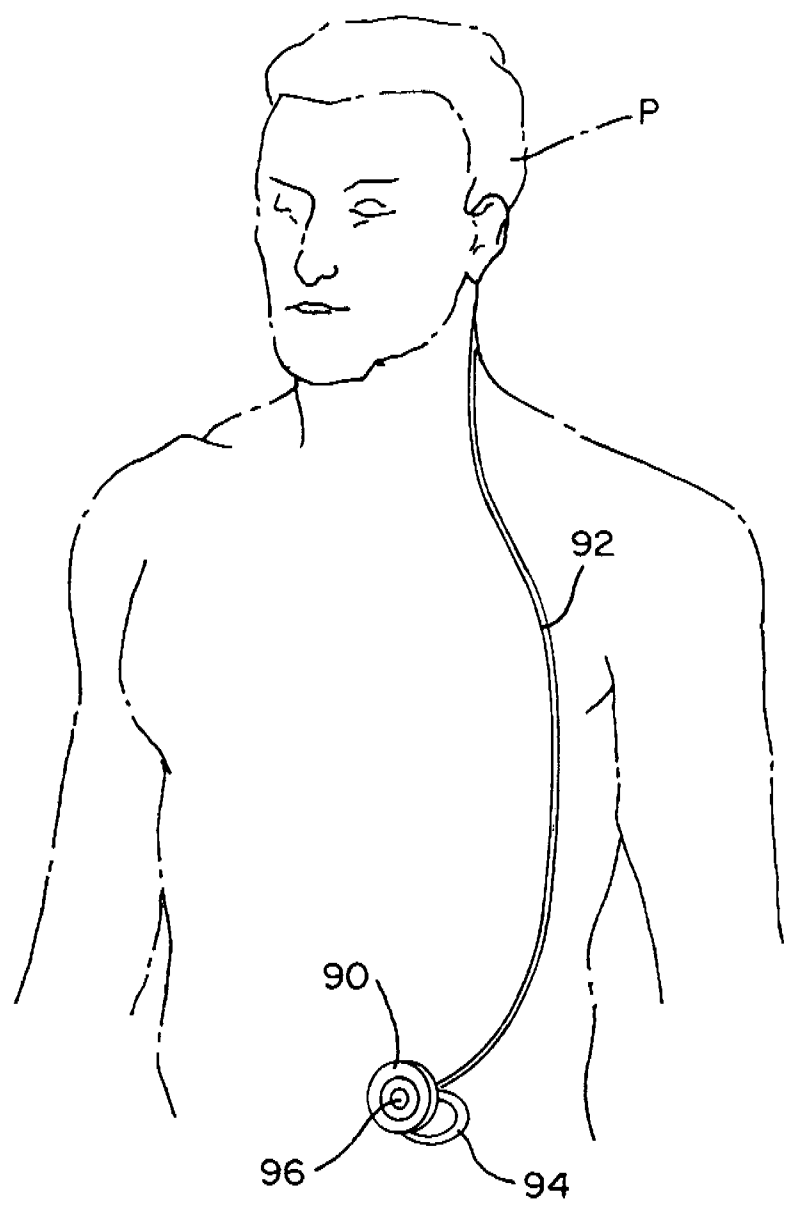


FIG. 1D

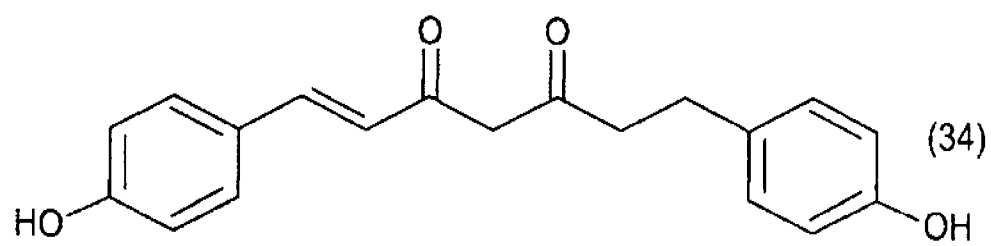
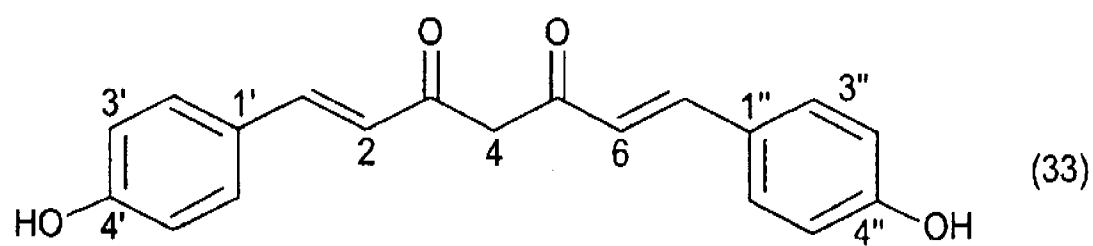
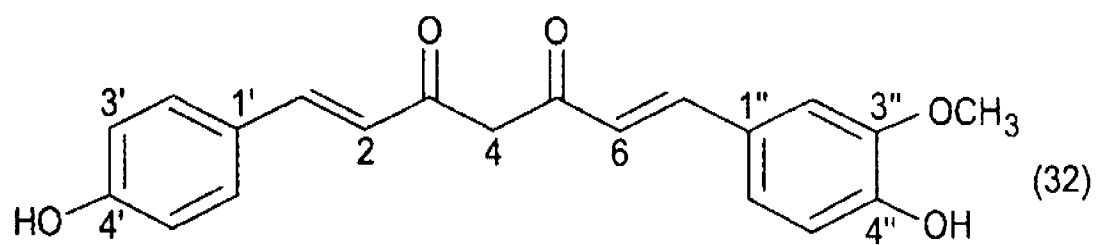
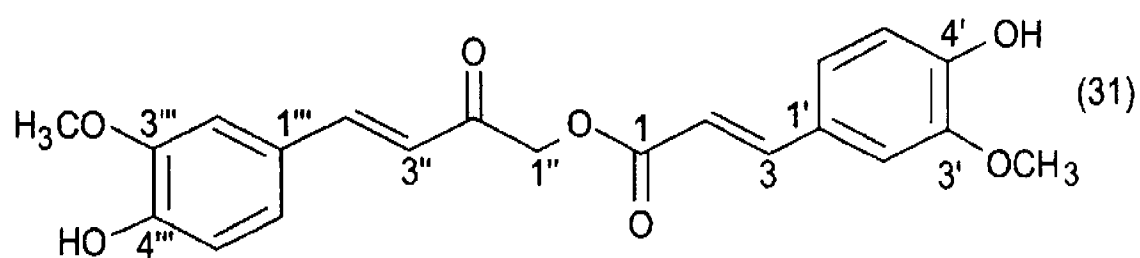
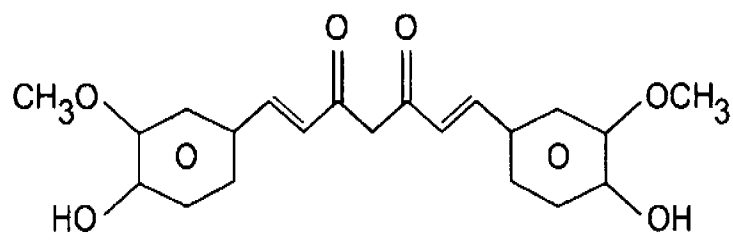
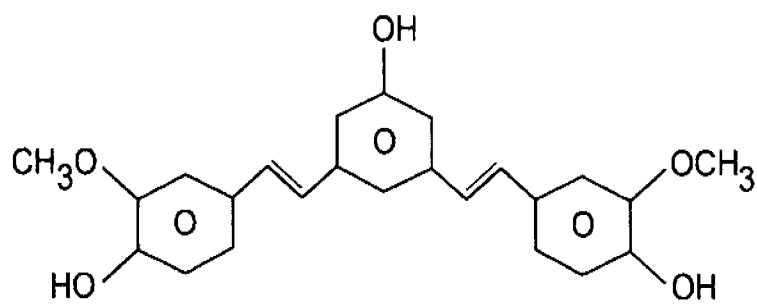


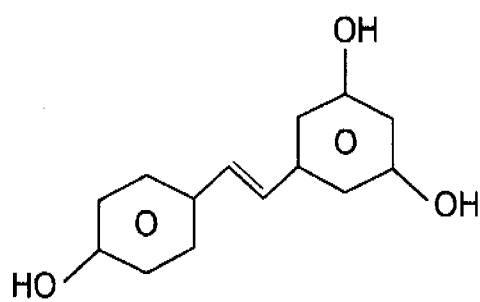
FIG. 2



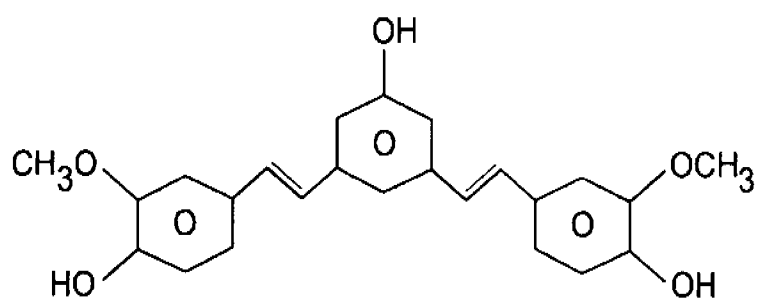
Curcumina



Curcumina-resveratrol I



Resveratrol



Curcumina-resveratrol II

FIG. 3

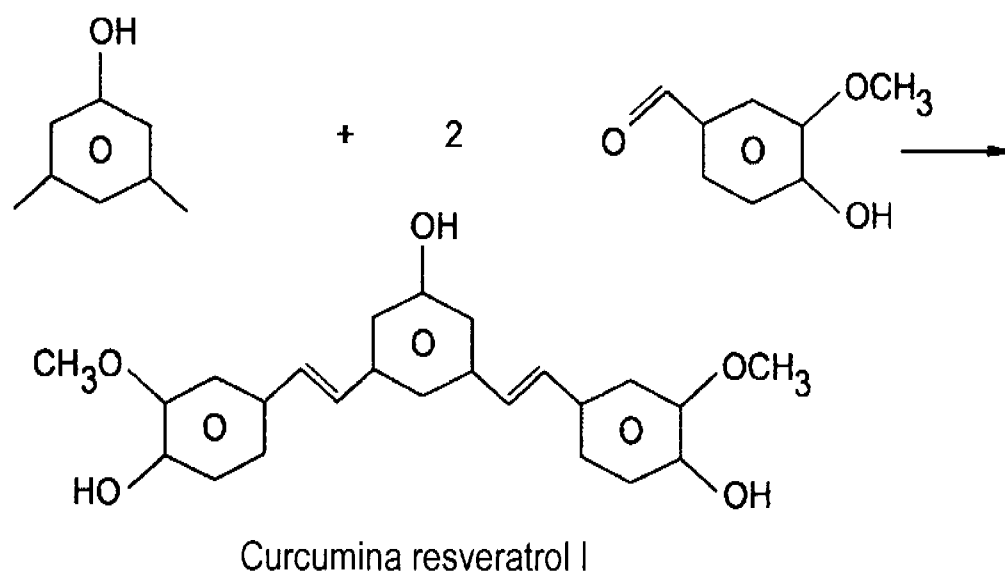


FIG. 4

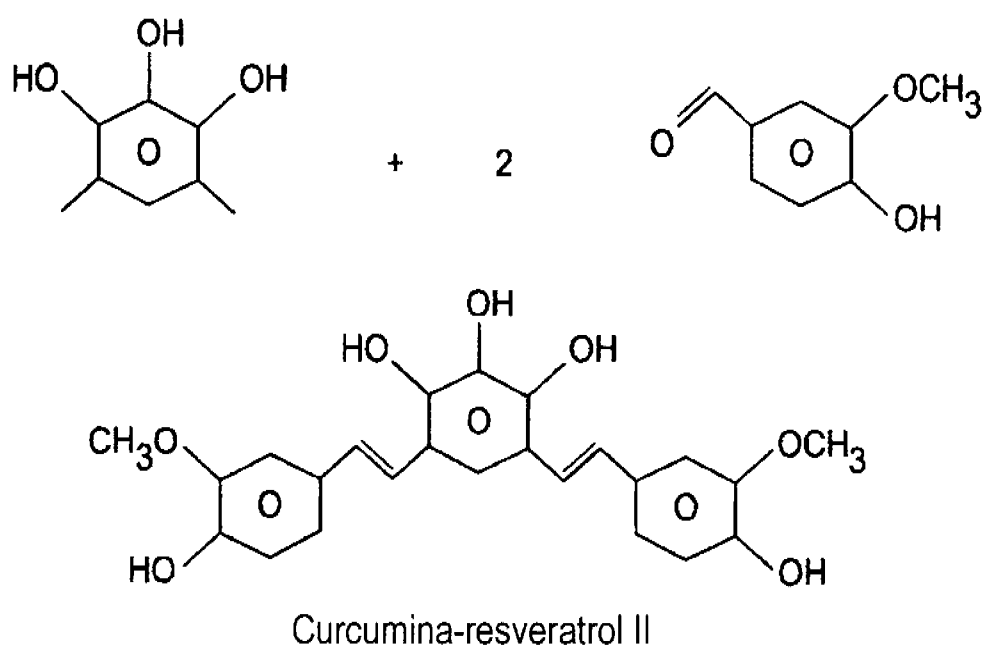


FIG. 5

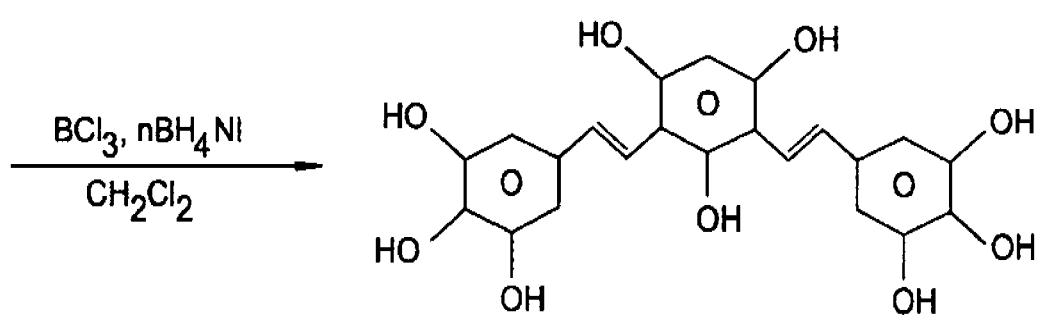
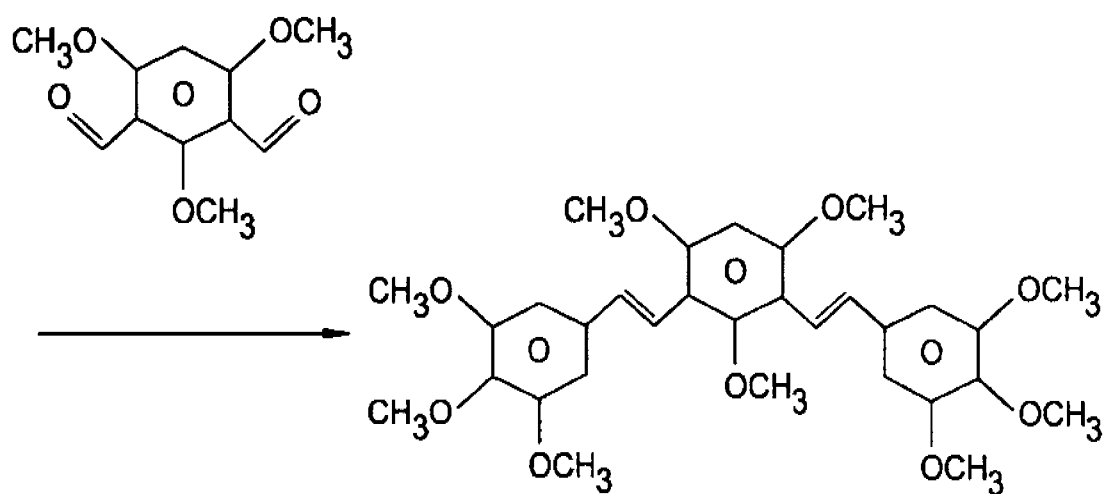
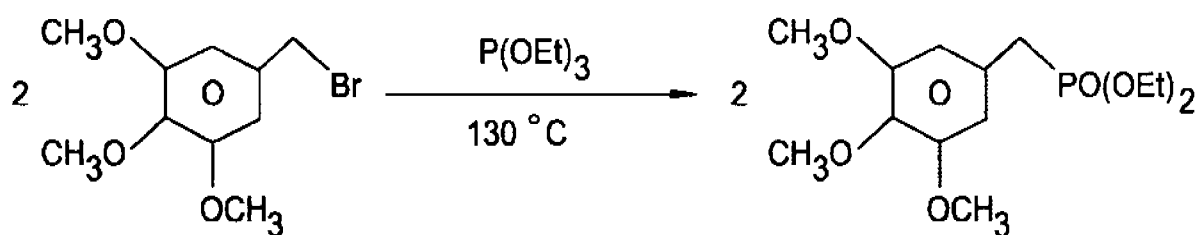
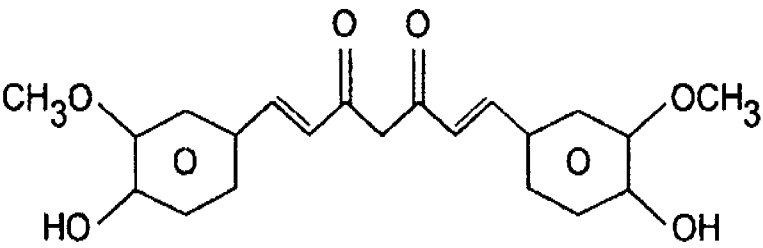
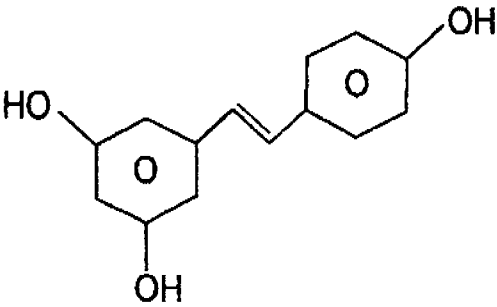


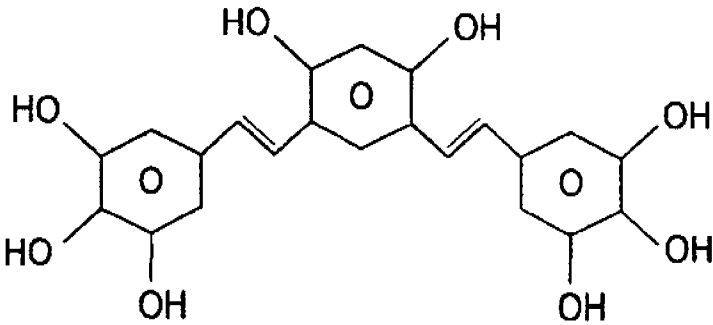
FIG. 6



Curcumina

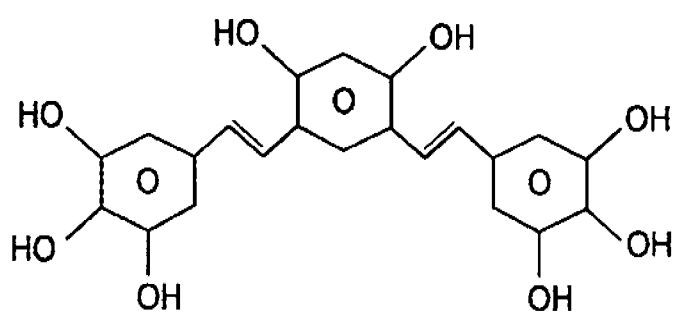
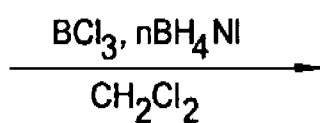
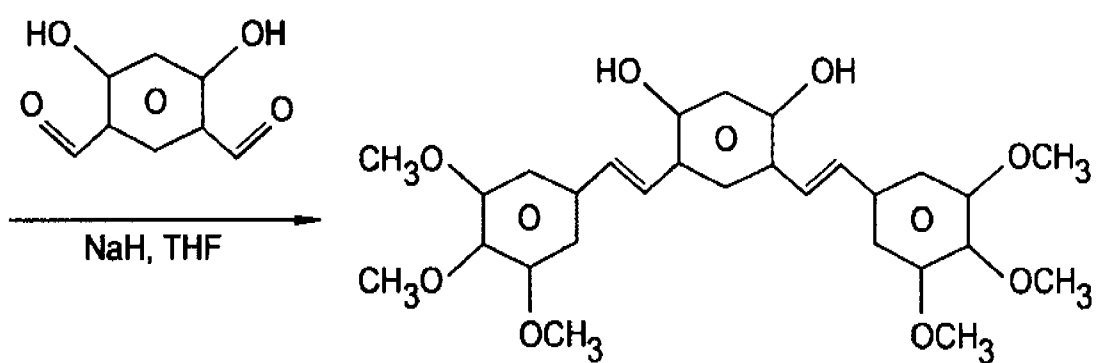
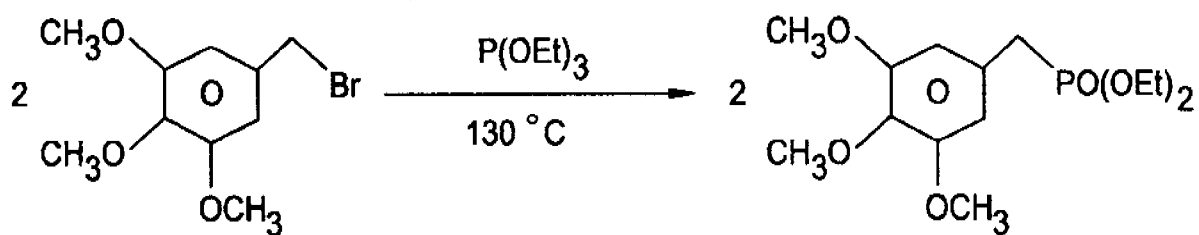


Resveratrol



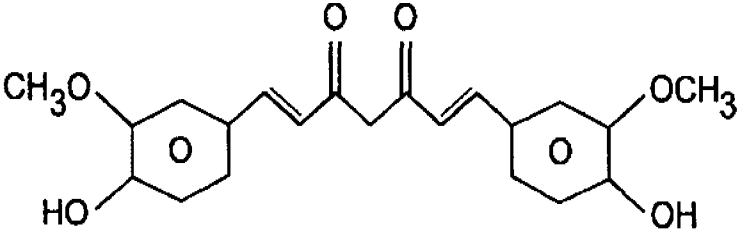
Curcumina-resveratrol

FIG. 7

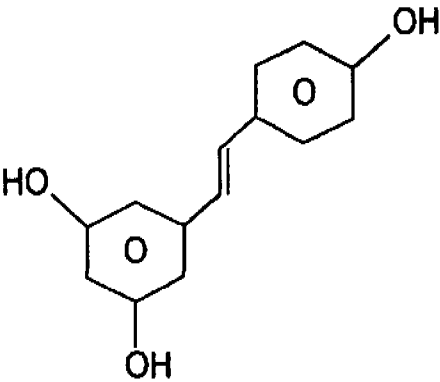


Curcumina-resveratrol

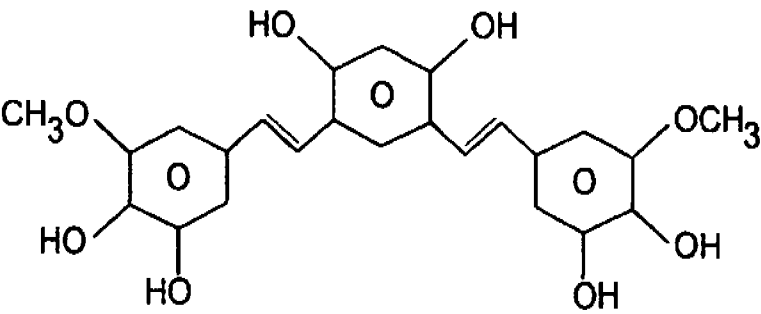
FIG. 8



Curcumina

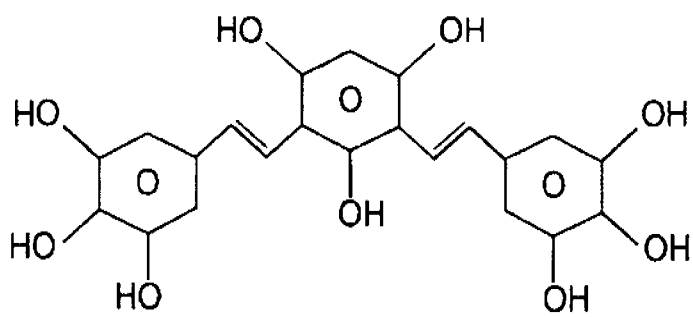


Resveratrol

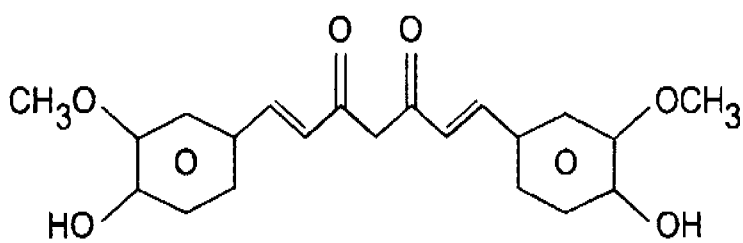


Curcumina-resveratrol III

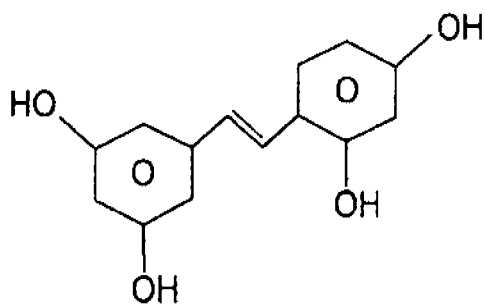
FIG. 9



Curcumina-oxi resveratrol II



Curcumina



Oxi resveratrol

FIG. 11

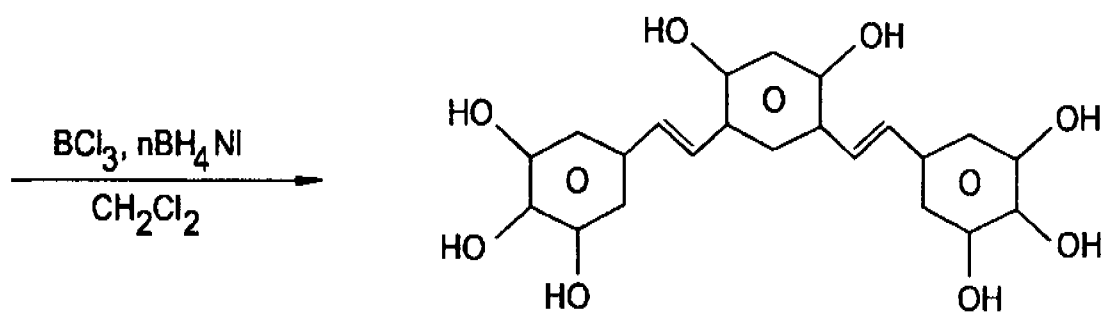
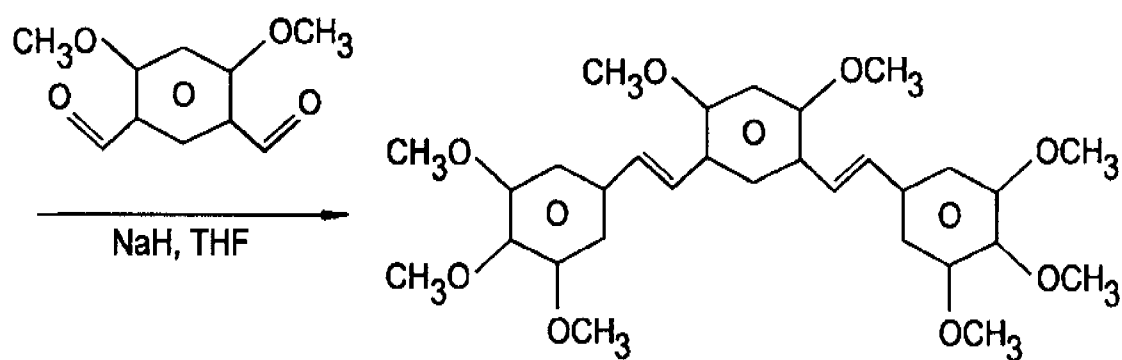
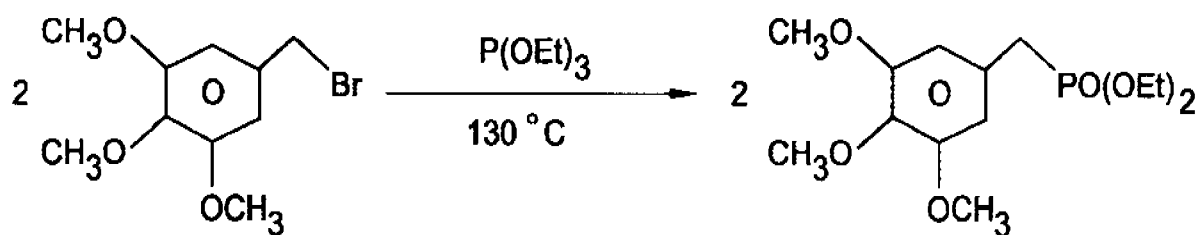
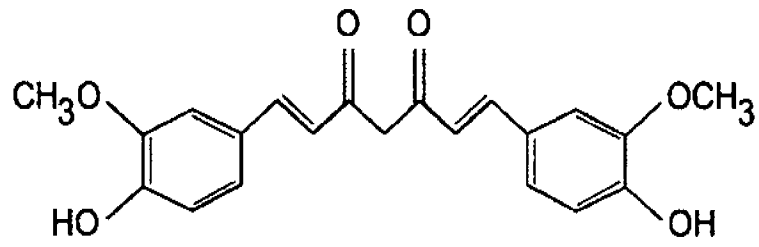
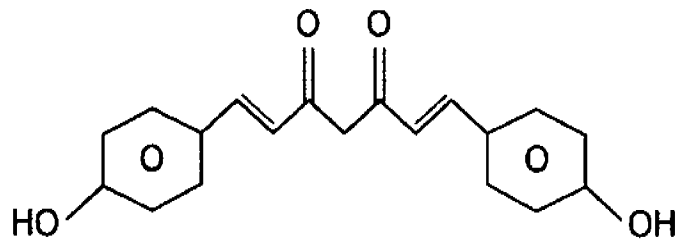


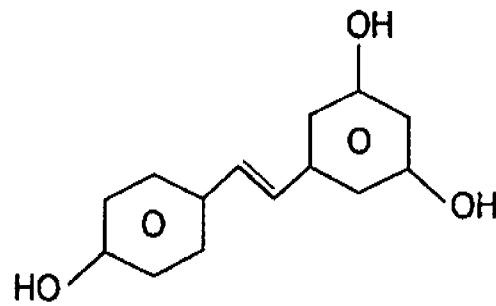
FIG. 12



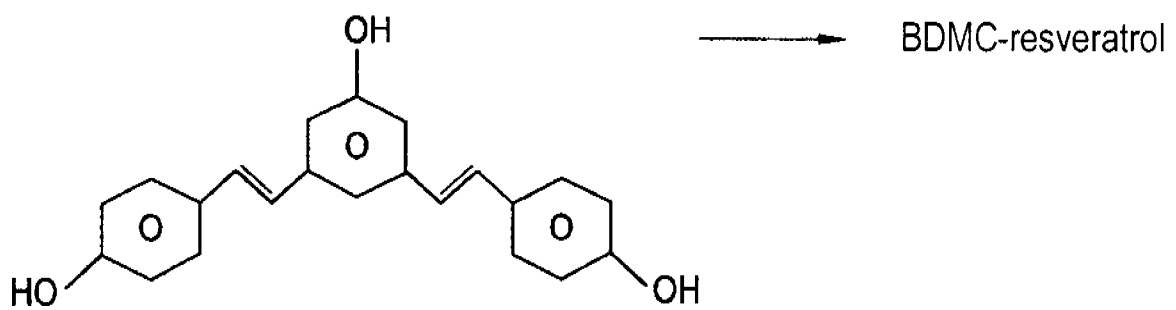
Curcumina



BDMC



Resveratrol



BDMC-resveratrol

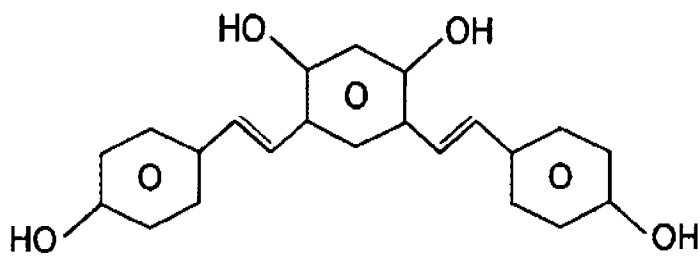


FIG. 13

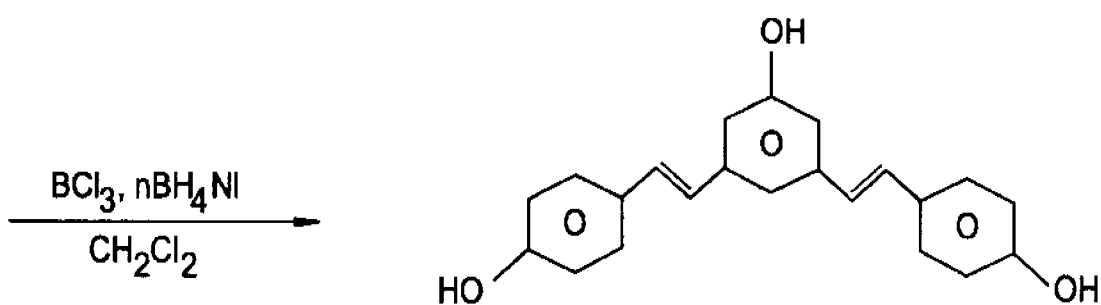
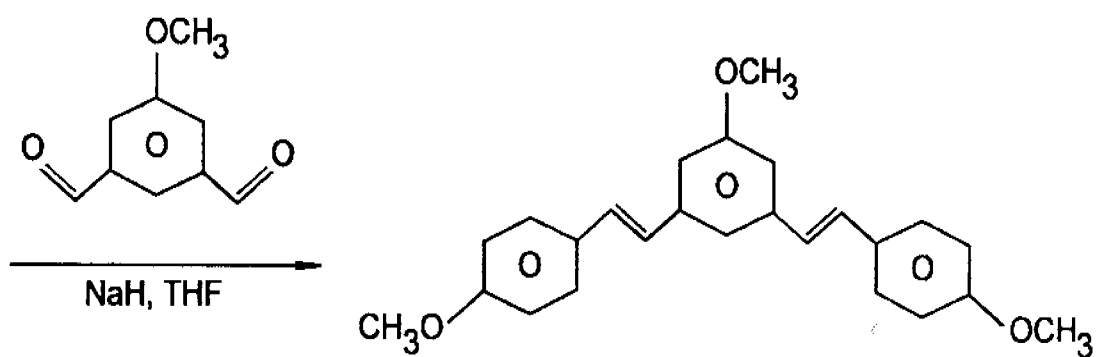
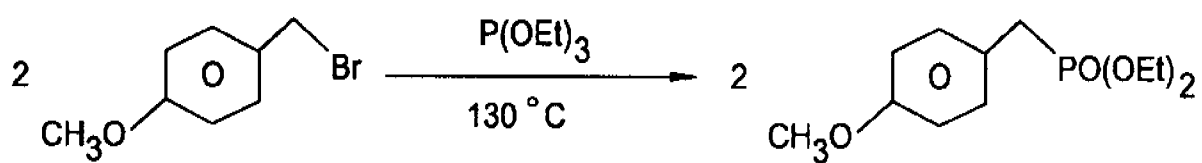


FIG. 14

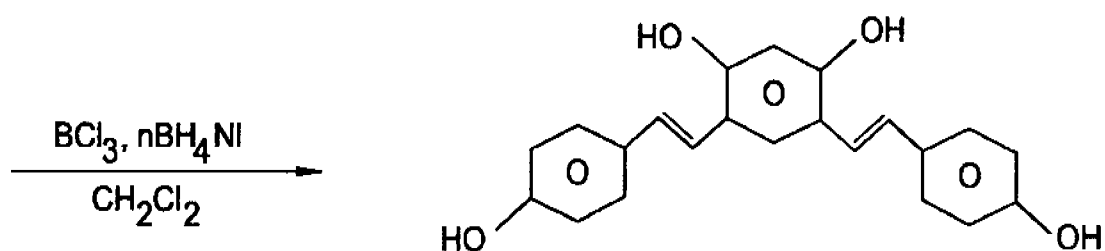
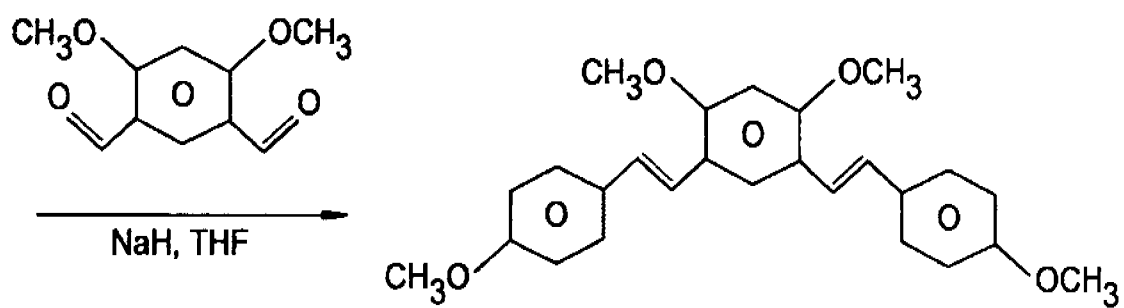
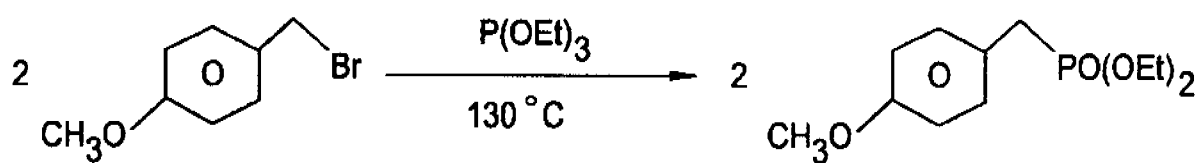
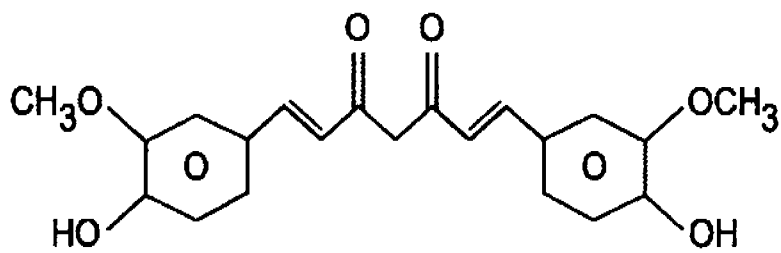
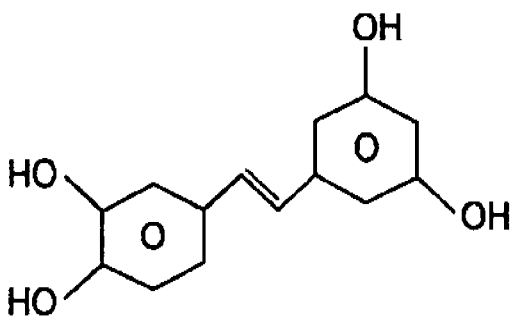


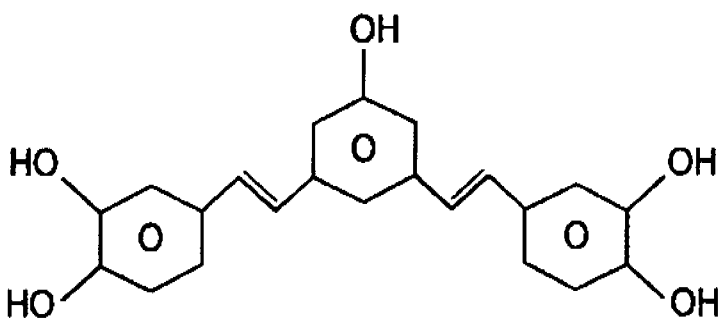
FIG. 15



Curcumina



Piceatanol



Curcumina-Piceatanol

FIG. 16

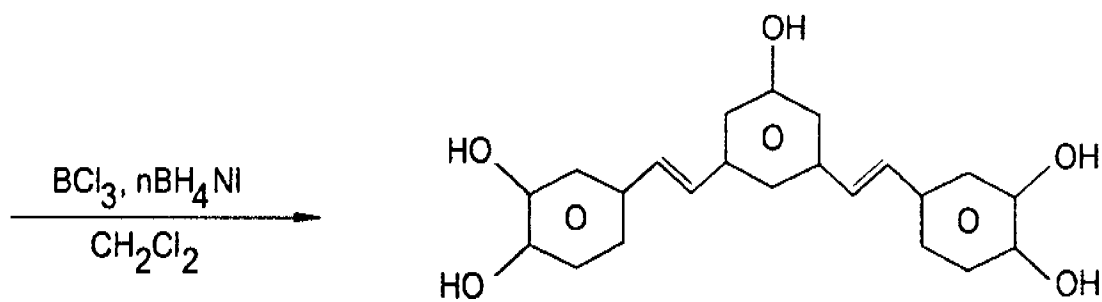
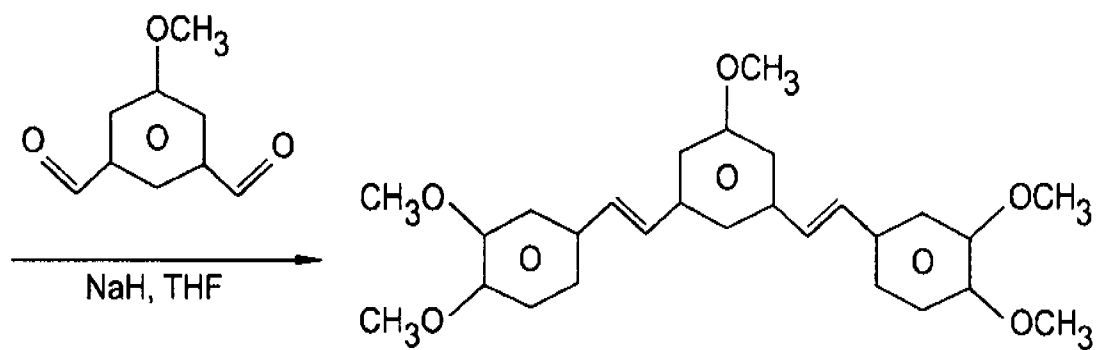
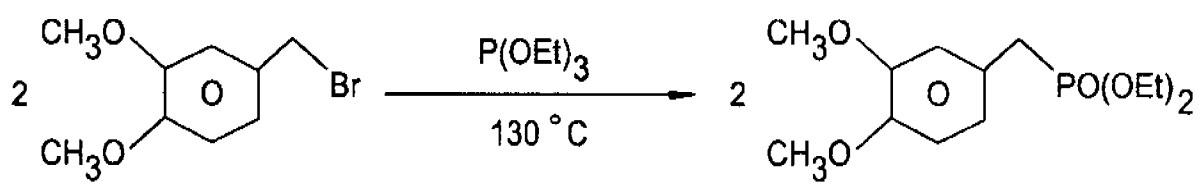


FIG. 17

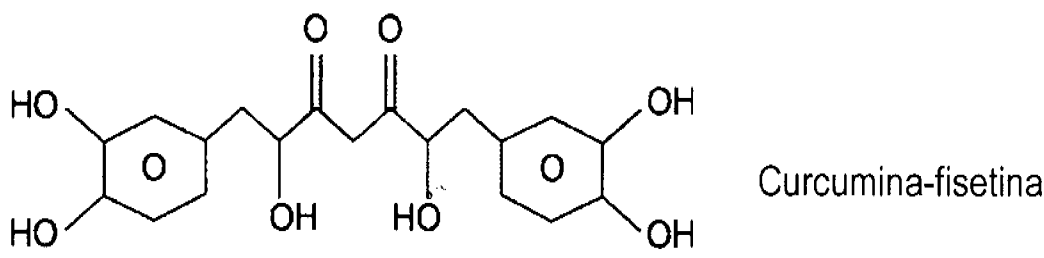
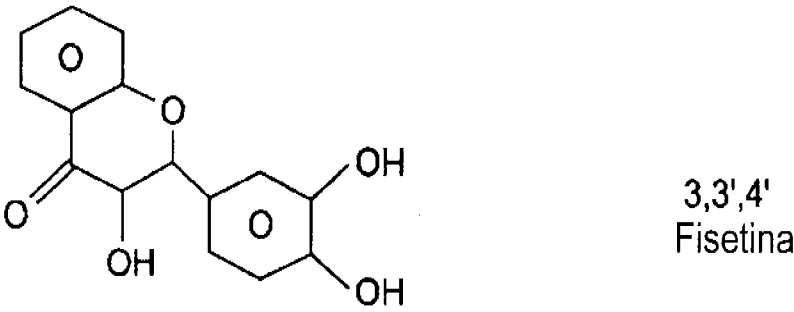
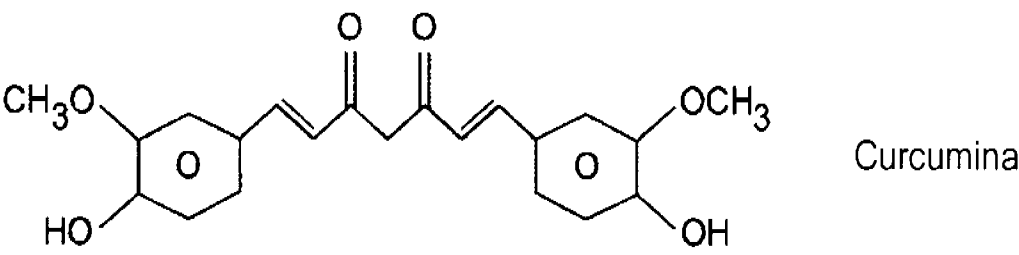
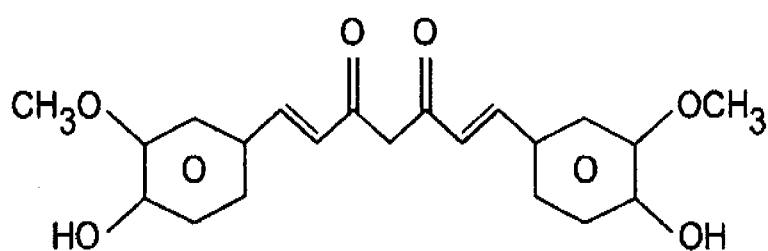
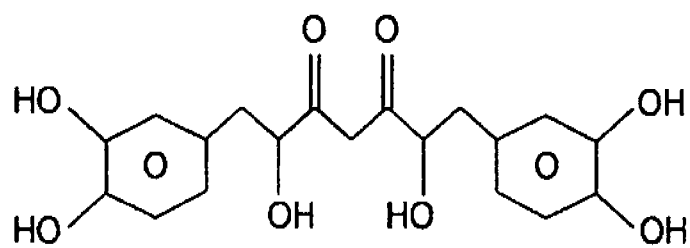
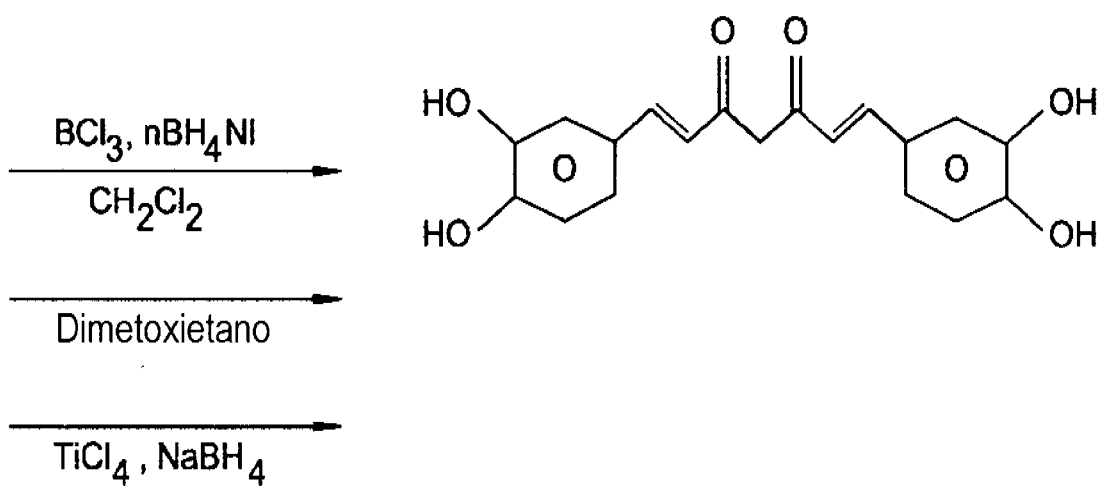


FIG. 18

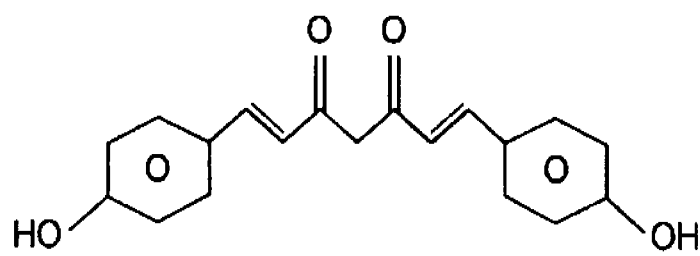


Curcumina

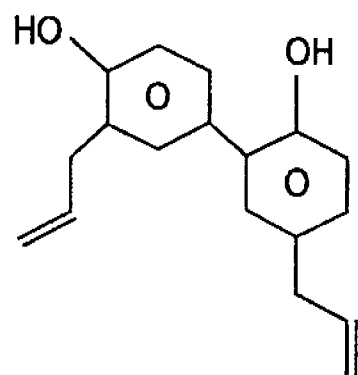


Curcumina-fisetina

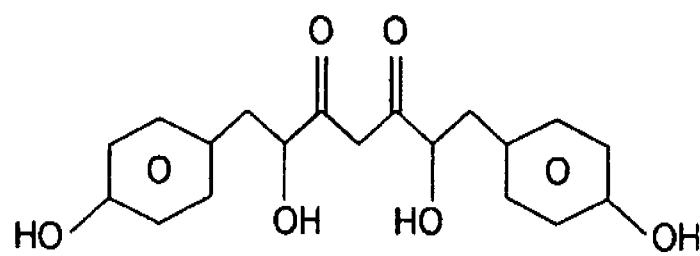
FIG. 19



Bisdemetoxi-curcumina (BDMC)

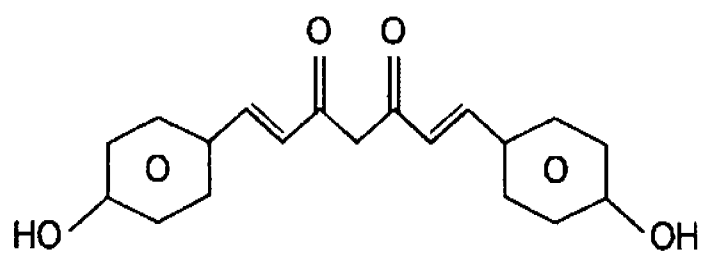


Honokiol

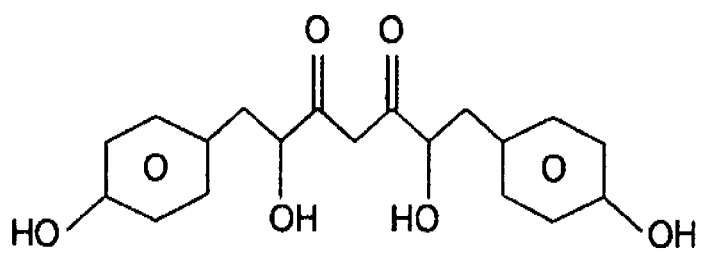
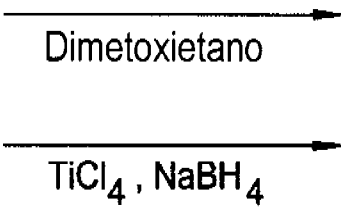


BDMC-Honokiol

FIG. 20



Bisdemetoxi-
curcumina
(BDMC)



BDMC-Honokiol

FIG. 21

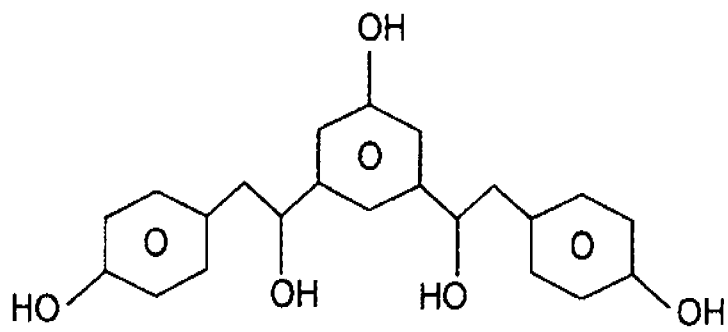
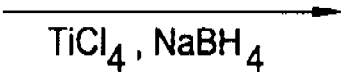
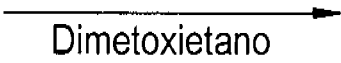
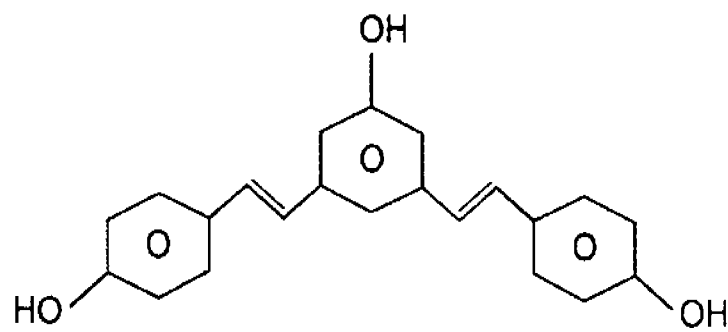


FIG. 22

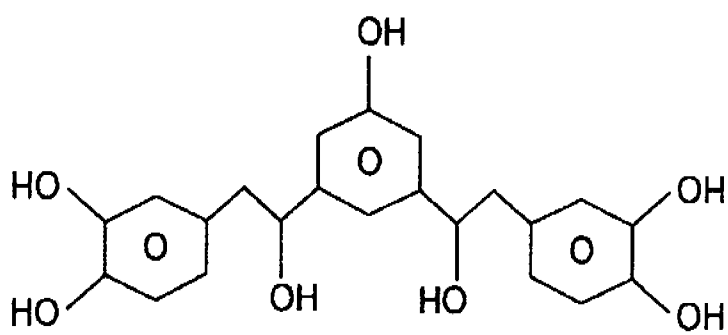
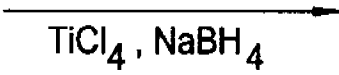
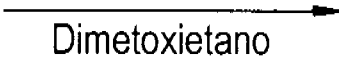
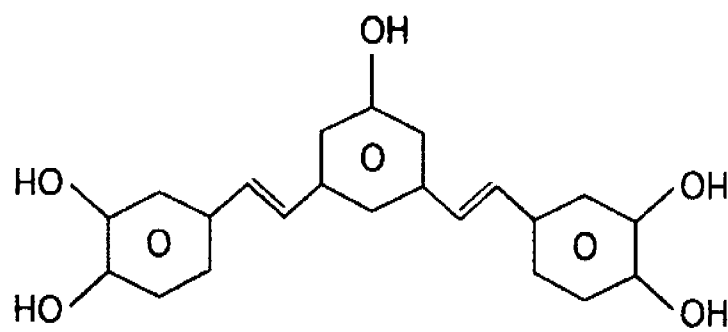
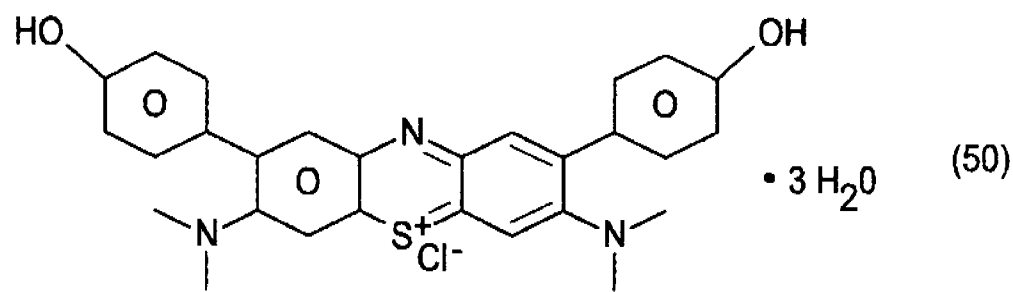


FIG. 23





No. 11-009141- -00000-0000

Fecha: 2011-01-27 15:10:42 Dep: 2020 DIR.NUEVASOR
Tra: 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act: 411 PRESENTACION Folios: 69

PATENTE DE INVENCION ☒MODELO DE UTILIDAD ☐

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)

RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA

Apoderado(a) y/o Representante de
CODMAN & SHURTLEFF, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 009141
	Trámite	2
	Evento	1
	Actuación	430
	Oficio No.	003822

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:

1. 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 del artículo 39 de la Decisión 486, 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

03 MAR 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11