



**Industria y Comercio**  
**SUPERINTENDENCIA**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004775-00000-0000

Fecha: 2012-01-13 15:00:01

Tra. 2 PATENTES

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 1 REGDEPOSITO

Folios: 31

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

**PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

54. TÍTULO COMPOSICION FARMACEUTICA ESTI-  
MULANTE DE LA BIOSINTESIS DE S-ADENO-  
SILMETIONINA Y SU MEDICAMENTO PREORAL.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL \_\_\_\_\_

71. SOLICITANTE ECOPHARM PATENT MANA-  
GEMENT AG.

DOMICILIO BAAR-SUIZA

74. APODERADO CARLOS FERNANDO MORENO  
GARCIA

22. BOGOTÁ, D. C., ENERO-2012

1/31



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-004775-00000-0000

Fecha: 2012-01-13 15:00:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 2 PATENTES Evt. 1 REGDEPOSITO  
Act. 411 PRESENTACION Follos: 31

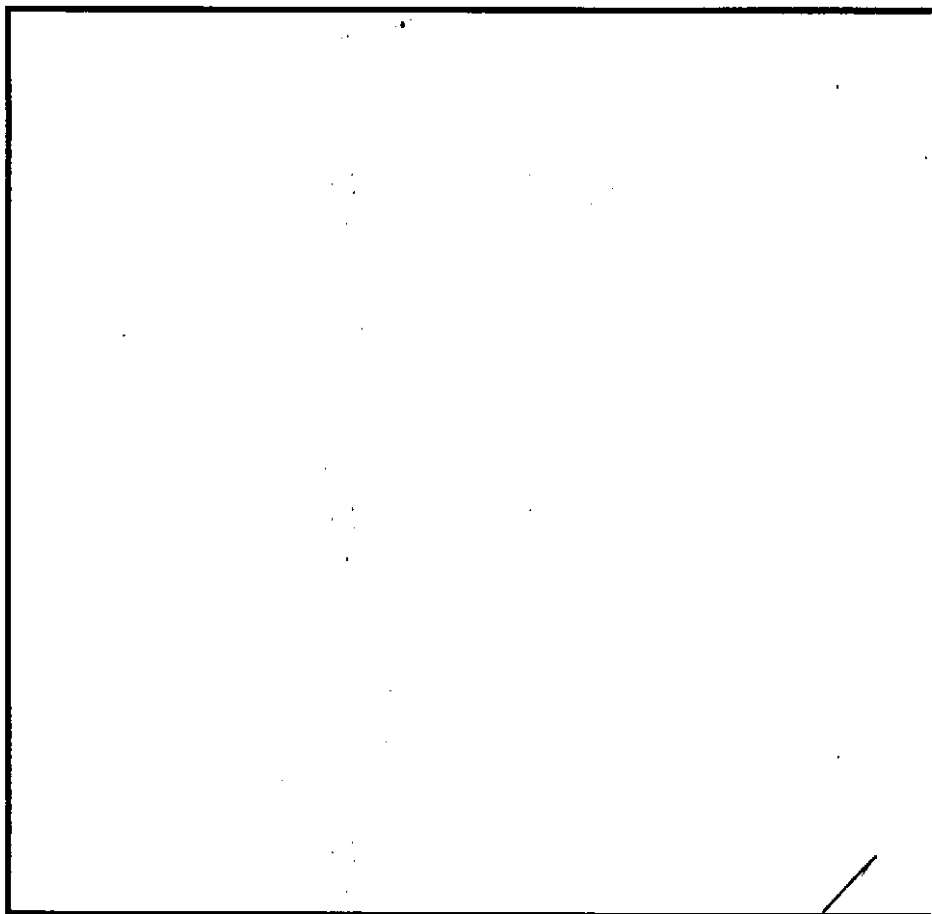
FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

|                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. SOLICITUD DE:                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Patente de Invención                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> Patente de Modelo de Utilidad |                                                                                                                                                                                                                    |
| 2. SOLICITANTE (71)                                                                                                                                                                                                                                    | Nombre: EcoPharm Patent Management AG<br>Dirección: Haldenstrasse 5, Baar, CH-6342<br>Teléfono:<br>E-mail:<br>Domicilio: Baar - Suiza                                                                                                                      |                                                        | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/><br>Número:                                                             |
| 3. REPRESENTANTE O APODERADO (74)                                                                                                                                                                                                                      | Nombre: CARLOS FERNANDO MORENO GARCÍA<br>Dirección: Cra. 10 No. 24 - 76 Of. 205<br>Teléfono: 560 6854 – 352 4805<br>E- Mail: <a href="mailto:mpr@mpr.com.co">mpr@mpr.com.co</a><br>Domicilio: BOGOTA, D.C. – COLOMBIA                                      |                                                        | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT. <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> OTRO <input checked="" type="checkbox"/><br>C.C. 18.393.182<br>T.P. 121.129 C.S. de la J |
| En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de radicación (del poder):                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| 4. INVENTOR (ES) (72)                                                                                                                                                                                                                                  | Nombre: Kovalenko Aleksey Leonidovich y Petrov Andrey Yurievich<br>Dirección: 4/305 Kompozitorov St., Saint-Petersburg, 194356 y 28-5/94, Energetikov pr., Saint-Petersburg, Russia, 195248<br>Teléfono:<br>E-mail:<br>Domicilio: SAINT-PETERSBURG - RUSIA |                                                        | IDENTIFICACIÓN<br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> OTRO <input type="checkbox"/><br>Número:                                                             |
| 5. Título (54) <u>COMPOSICION FARMACEUTICA ESTIMULANTE DE LA BIOSINTESIS DE S-ADENOSILMETIONINA Y SU MEDICAMENTO PREORAL</u>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| 6. Número de reivindicaciones <u>3</u>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| 7. Clasificación internacional (51) _____                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| 8. Prioridad<br><br>SI <input checked="" type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                 | (33) País de Origen                                                                                                                                                                                                                                        | (32) Fecha                                             | (31) Número de Solicitud                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | Rusia                                                                                                                                                                                                                                                      | 03/03/2011                                             | EA201100309                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | _____                                                                                                                                                                                                                                                      | _____                                                  | _____                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | _____                                                                                                                                                                                                                                                      | _____                                                  | _____                                                                                                                                                                                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | _____                                                                                                                                                                                                                                                      | _____                                                  | _____                                                                                                                                                                                                              |
| 9. Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud o de la prioridad invocada a los:<br><input checked="" type="checkbox"/> Inmediato <input type="checkbox"/> 6 meses <input type="checkbox"/> 12 meses <input type="checkbox"/> 18 meses |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |
| 10. Comprobante de pago No. <u>12-003141;12-003143</u> Fecha <u>13 de enero de 2012</u>                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                        |                                                                                                                                                                                                                    |

## 11. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
- ☒ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad.
- ☒ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del diseñador 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
- ☐ Artes finales 12 X 12 cm.,
- ☐ 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.

## 12. FIGURA CARACTERÍSTICA:

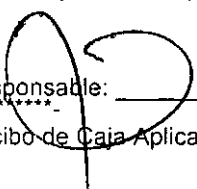


13.

Nombre: **CARLOS FERNANDO MORENO GARCÍA**

Firma

C.C. No. 18.393.182 de Calarca (Q)  
T.P. 121.129 C.S. de la J.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |                                            |              |                                          |              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|--------------|
| SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br>NIT : 800.176.089-2<br>- / -                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                                            |              |                                          |              |
| <br>Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                                                 | RECIBO DE CAJA          |                                            |              | No. 12 - 003141                          |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |                                            |              | Bogotá D.C., Enero 13 de 2012 - 11:53:47 |              |
| RECIBIDO DE : M . P. R. Y CIA                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                                            |              | NI 830.107.497                           |              |
| *** Soporte del Pago ***                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                         |                                            |              |                                          |              |
| TIPO PAGO                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | BANCO                   | CUENTA                                     | No. PAGO     | FECHA PAGO                               | VR PAGO      |
| CONSIGNACION                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | BANCO DE BOGOTA         | 062754387                                  | 467305086    | 13/01/2012                               | 1.550.000.00 |
| *** Conceptos Pagados ***                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                         |                                            |              |                                          |              |
| CANT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO                              |              |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 590.000.00   | 590.000.00                               |              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |                                            |              | \$590.000.00                             |              |
| =====                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                         |                                            |              |                                          |              |
| SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                                            |              |                                          |              |
| Responsable:                                                                                                                                                                                                                |                         |                                            |              |                                          |              |
| Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____                                                                                                                                                                                                                                                               |                         |                                            |              |                                          |              |
| <div>SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br/><br/>No. 12-004775- -00000-0000<br/>Fecha: 2012-01-13 15:00:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br/>Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO<br/>Act. 411 PRESENTACION Folios: 31</div> |                         |                                            |              |                                          |              |
| Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia<br>Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240<br>Enero 13 de 2012 - 11:53:48                                                        |                         |                                            |              |                                          |              |

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

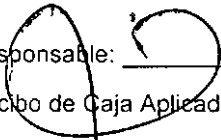
|                                                                                                                                      |                       |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 12 - 003143</b>                   |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Enero 13 de 2012 - 11:53:47 |

RECIBIDO DE : M . P. R. Y CIA NI 830.107.497

|                          |                 |           |           |            |              |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |              |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO      |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 467305086 | 13/01/2012 | 1.550.000.00 |

|                           |                                                     |                |                     |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                                                     |                |                     |
| CANT. RENTISTICO          | CONCEPTO                                            | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO        |
| 1 50005-01-01 SOLICITUDES | 82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES | 170.000.00     | 170.000.00          |
|                           |                                                     |                | <u>\$170.000.00</u> |
| =====                     |                                                     |                |                     |

SON: \*\*CIENTO SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable:  \_\_\_\_\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 12-004775- -00000-0000**  
Fecha: 2012-01-13 15:00:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 2 PATENTES Eva: 1 REGDEPOSITO  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 31

AGUSTÍN FLORES BARBOZA  
Abogado - Notario de Lima

ESTE DOCUMENTO NO HA SIDO  
REDACTADO EN LA NOTARIA

COLOMBIA

### PODER ESPECIAL

**ARTURO ORLANDO DIAZ HUAMAN** - con DNI No. 09999311, con domicilio en: Av. Victor Andrés Belaunde 147, Edificio Real 06, Piso 07, San Isidro, en Lima Perú y de acuerdo al Poder otorgado por mi mandante **EcoPharm Patent Management AG.**, de Suiza, y su Director el Sr. Oliver Nedela, ante el Notario RAHEL MERENDA ZUG, residente de Suiza y refrendado por Apostilla ante el Sr. Herbert Fischer de Suiza, con fecha 12 de Setiembre del 2011 y, que podrá ser ejercido en todo el territorio peruano así como en todo país del continente americano, ante las entidades locales que tengan bajo su jurisdicción o competencia los diversos aspectos referidos a la propiedad intelectual e industrial; así mismo las delegaciones que de las facultades que en este instrumento se mencionan se otorguen a favor de terceras personas, serán también ejercidas en los Países o ante los gobiernos que expresamente se mencionen en los instrumentos que contengan dichas delegaciones de poder y con sujeción a la legislación de cada correspondiente país o gobierno ante quien se ejerzan estas delegaciones, por medio del presente delego a nombre de, mandante **EcoPharm Patent Management AG.**, una compañía de Suiza, con domicilio en Haldenstrasse 5, Baar, CH-6342, Switzerland, otorgo Poder Especial a los abogados a **CARLOS FERNANDO MORENO GARCIA Y/O ALEJANDRO GARCIA URDANETA**, Abogados en ejercicio en la ciudad de Bogotá-Colombia, **PODER** amplio y suficiente para recabar de las autoridades Colombianas que correspondan, la obtención de derechos de propiedad intelectual, tanto en el área de los Derechos de Autor como derechos de Propiedad Industrial, a saber el registro y/o renovación de sus marcas y/o rótulos comerciales, así como el registro del cambio de nombre y/o dirección del titular, patentes de invención, diseños industriales, modelos de utilidad y cualquier otro derecho contemplado en el área de la Propiedad Industrial, a cuyo efecto los facultan para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explotaciones, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, percibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier orden. Por otra parte les confieren mandato, para que en su nombre y representación puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente tengan o en el futuro se les ocurra en COLOMBIA ante cualquier jurisdicción, con motivo de su nombre, marcas o cualquier otro derecho de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales, contra falsificadores, usurpadores o imitadores, y contra los tenedores de artículos que infrinjan su nombre, marcas, patentes de invención, o cualquier otro derecho de propiedad industrial, presentar observaciones, iniciar, proseguir y concluir procesos de oposición, nulidad u otros en los que él(los) titular(es) fueren parte como actores o demandados, defender sus derechos de propiedad industrial a través de todos los medios, procedimientos y mecanismos legales.-----  
Al efecto podrán presentarse con escritos, querellas, pedidos y lo que fuere necesario, ante cualquier autoridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir a juicios verbales declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, comprometer en árbitros, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este asunto. Podrán asimismo sustituir el presente poder en todo o en parte. El presente poder revoca todos los poderes anteriormente otorgados con este objeto.-----

El Poder de manera expresa ratifica la validez de todos los actos que a nuestro nombre hubieren realizado los Apoderados en relación con las facultades enumeradas anteriormente, antes de la suscripción del presente Poder.-----

En este mismo acto, exhibo ante el Notario Público, el documento que prueba la existencia de la corporación que represento.-----  
Dado y firmado en Lima Perú en el día 12 de Setiembre del 2011.-----

ARTURO ORLANDO DIAZ HUAMAN  
DNI No. 09999311  
Apoderado de EcoPharm Patent Management AG.  
Para Latinoamérica

CERTIFICACION AL DORSO

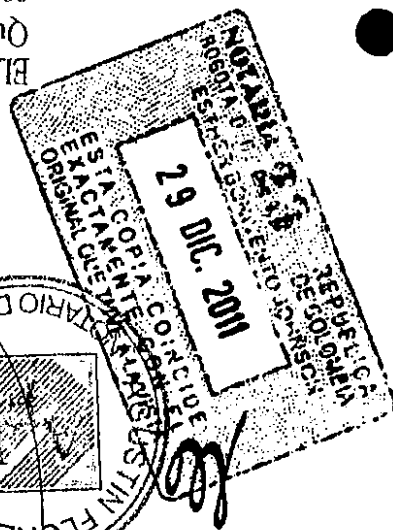
CERTIFICO: Que la firma que aparece en el presente documento corresponde a Arturo Orlando Diaz Huanan.

con: D.N.I. N° 0999311

Lima, 28 SET 2011

NOTARIO QUE CERTIFICA NO ASUME RESPONSABILIDAD SOBRE EL CONTENIDO DEL DOCUMENTO

CONFORME AL ARTICULO 108 DEL D. LEG. 1049.



AGUSTIN FLORES BARBOZA

Abogado - Notario

EL COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA CERTIFICA:  
Que la firma y sellos que anteceden en esta foja corresponden al (la) Notario(a) de Lima,  
Comprobante N° 330054 Fecha: 29 SEP 2011  
Certifica la firma del Notario(a) más no el contenido.



Alfonso Benavides de la Puenta

VICEDECANO

www.mre.gob.pe

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. País / Country REPUBLICA DEL PERU

El presente documento público / This public document

2. ha sido firmado por / has been signed by ALFONSO

3. quién actúa en calidad de / acting in the capacity of VICE

DECANO

4. y está revestido del sello / timbre de / bears the seal / stamp

of COLEGIO DE NOTARIOS DE LIMA

5. en / at SEDE CENTRAL - 6. el / the 04/10/2011

7. por / by MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

8. bajo el número / N° MRE706581095626372232

9. Sello/timbre / Seal/stamp

10. Firma / Signature

*[Signature]*

Vargas Durlanto Herman

Dirección General de Política Consular

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

Serie - 08 N° 219411

ORGANIZACION DE PATENTES DE EURASIA  
DIRECCION DE PATENTES DE EURASIA

Certificado

Los documentos adjuntos son copias exactas de la solicitud, tal cual como ha sido entregada a la Oficina de Patentes Euroasiatica.

|                  |            |
|------------------|------------|
| Solicitud Nro.   | 201100309  |
| Fecha de entrega | 03.03.2011 |

El codigo de organizacion y numero de su solicitud prioritariapara ser usada en solicitudes en otros paises de acuerdo a la Convencion de Paris sobre la proteccion de la propiedad industrial es:

EA201100309

|                                   |            |
|-----------------------------------|------------|
| Fecha de emission del certificado | 15.08.2011 |
|-----------------------------------|------------|

En nombre del Presidente de  
la Direccion de Patentes Euroasiatica

(firma ilegible)  
V.B. Taliaski

Sello de la Direccion de  
Patentes de Eurasia

Rusia, 109012, Moscu, Centro Maly Cherkassky 2, Direccion de Patentes de Eurasia (EAPV) tel. (495) 6234300 Fax: (495) 6212423, Email: [info@eapo.org](mailto:info@eapo.org) <http://www.eapo.org>

(Logo) DECLARACIÓN  
para la concesión de la patente euroasiática

En la Oficina Eurasiática de Patentes  
Rusia, 109012, Moscú  
Maly Cherkassky per., 2

|                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| 1                                                  | <input type="checkbox"/> Es la copia original presentada anteriormente y enviada vía fax Fecha de envío Código de país                                                                                                                                                                                 |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
| 2                                                  | Para ser completado por la Oficina nacional del Estado Parte de la Convención sobre la Patente Eurasiática (Oficina Nacional)                                                                                                                                                                          | Código de país                                                                               | A llenar por la Oficina Eurasiática de Patentes (OEAP)                                                                                                 | Código de país EA    |
|                                                    | Número de entrada de la Oficina Nacional                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                              | Número de entrada OEAP                                                                                                                                 |                      |
|                                                    | Número de registro de la solicitud en la Oficina Nacional                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                              | Fecha de recepción de la solicitud OEAP                                                                                                                | 03 de Marzo del 2011 |
|                                                    | Fecha de recepción de la solicitud en la Oficina Nacional                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                              | Número de solicitud Euroasiática                                                                                                                       | 201100309            |
| Fecha de presentación de la solicitud Euroasiática |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
| 3                                                  | <input type="checkbox"/> Solicitud se presenta como una división de la solicitud Eurasiática<br><input type="checkbox"/> Presentación de la solicitud en conformidad con el párrafo tercero del artículo 7 (1) del Reglamento de Patentes bajo el Convenio sobre Patentes Eurasiáticas (Instrucciones) |                                                                                              | Fecha de la presentación inicial o de la primera solicitud Eurasiática<br><br>Número de la solicitud original o la de la primera solicitud Eurasiática |                      |
| 4                                                  | Presentados los documentos mencionados debajo se solicita conceder una patente euroasiática para la invención:<br><br>Nombre de la invención:<br>Composición farmacéutica estimulante de la biosíntesis de s-adenosilmetionina y medicamento peroral                                                   |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
| 5                                                  | Solicitante                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Número del legajo del solicitante o su representante                                         |                                                                                                                                                        |                      |
|                                                    | Apellido, nombre de pila, segundo nombre (si corresponde) o el nombre del solicitante<br><br>EcoPharm Patent Management AG<br><br>Dirección:<br><br>Haldenstrasse 5, Baar, CH-6342, Suiza                                                                                                              | Código de país de residencia o lugar de residencia de acuerdo a la norma VOIS ST.3<br><br>CH | Número de teléfono<br><br>Número de fax                                                                                                                |                      |
|                                                    | Número de registro del solicitante ante la OEAP                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
| 6                                                  | Otros solicitantes <input type="checkbox"/> Los solicitantes que no figuran en esta página se enumeran en una hoja aparte                                                                                                                                                                              |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
|                                                    | Apellido, nombre de pila, segundo nombre (si corresponde) o el nombre del solicitante<br><br>Dirección:                                                                                                                                                                                                | Código de país de residencia o lugar de residencia de acuerdo a la norma VOIS ST.3           | Número de teléfono<br><br>Número de fax                                                                                                                |                      |
|                                                    | Número de registro del solicitante ante la OEAP                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
|                                                    | Apellido, nombre de pila, segundo nombre (si corresponde) o el nombre del solicitante<br><br>Dirección:                                                                                                                                                                                                | Código de país de residencia o lugar de residencia de acuerdo a la norma VOIS ST.3           | Número de teléfono<br><br>Número de fax                                                                                                                |                      |
|                                                    | Número de registro del solicitante ante la OEAP                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |
| 7                                                  | Solicita (mos)<br><br><input type="checkbox"/> Examen de la solicitud Euroasiática (artículo 15 (5) de la Convención Eurasiática de Patentes (la Convención))                                                                                                                                          |                                                                                              |                                                                                                                                                        |                      |

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Publicación acelerada de la solicitud Euroasiática (artículo 15 (4) de la Convención) a _____ meses. (Especifique el número de meses) |                                                                                                                                                                                            |  |                                                                                                                        |
| 8                                                                                                                                                              | Representante (s) del solicitante<br>La(s) persona(s) (s) mencionada(s) debajo asignada(s) por el solicitante(s) actúan a su(s) nombre(s) ante la OEAP                                     |  | Es (son):<br><input checked="" type="checkbox"/> Patente (s) <input type="checkbox"/> Representante legal (es) común   |
|                                                                                                                                                                | Apellido, nombre de pila, segundo nombre (si corresponde) o el nombre del solicitante<br><br>Karpushenko Lyubov Valerievna                                                                 |  | Número de teléfono<br>(812) 710 8225<br><br>Número de fax<br>(812) 764 6284                                            |
|                                                                                                                                                                | Dirección:<br>Rusia 191119, San Petersburgo,<br>Ligovsky pr., 112                                                                                                                          |  | Número de registro del solicitante ante la OEAP<br><br>232                                                             |
|                                                                                                                                                                | Dirección para la correspondencia (dirección postal completa)                                                                                                                              |  | <input type="checkbox"/> Solicito (pedimos) enviar la correspondencia a la dirección del representante del solicitante |
| 9                                                                                                                                                              | Apellido, nombre de pila, segundo nombre (si corresponde) o el nombre del solicitante<br>195112, Saint-Petersburg, Maloochtinsky pr., 16, kor.1, off. 404<br>EcoPharm Patent Management AG |  | Número de teléfono<br><br>Número de fax                                                                                |

Nota de traducción: Fin de primera pagina

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                 |                                                          |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Solicito (solicitamos) con el propósito de establecer la fecha de presentación de la solicitud de <input type="checkbox"/> sustituir la descripción de la invención o una parte de la referencia en la solicitud presentada anteriormente por el solicitante                                                                                                                                               |                                                                                                 |                                                          | 1<br>0                              |
| Número de la solicitud inicial o anterior                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Fecha de entrega                                                                                | Código del país de entrega de acuerdo la norma VOIS ST.3 |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | //                                                                                              |                                                          |                                     |
| <input type="checkbox"/> Solicito (solicitamos) establecer prioridad de la invención a la fecha:<br><input type="checkbox"/> Solicitud (es) anterior (es) en un estado miembro del Convenio de Paris para la Protección de la Propiedad Industrial o de la Organización Mundial de Comercio (artículo 6 (1) del reglamento) <input type="checkbox"/> Otras solicitudes anteriores indicadas en hoja aparte |                                                                                                 |                                                          | 1<br>1                              |
| Número de la solicitud anterior                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Fecha de prioridad reivindicada                                                                 | Código del país de entrega de acuerdo la norma VOIS ST.3 |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | //                                                                                              |                                                          |                                     |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | //                                                                                              |                                                          |                                     |
| Presentación de la solicitud <input type="checkbox"/> Euroasiática anterior por el mismo solicitante (artículo 6 (3) del Reglamento)                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                 | Fecha de presentación de la solicitud anterior //        | Número de la solicitud Euroasiática |
| <input type="checkbox"/> Recepción de los materiales adicionales (artículo 6 (2) del Reglamento)                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 | Fecha de recepción de los materiales complementarios //  |                                     |
| <input type="checkbox"/> Comienzo de la muestra abierta del objeto sujeto de la invención en una exposición oficial u oficialmente reconocida internacionalmente (artículo 6 (5) del reglamento)                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                 | Fecha del inicio de la exposición //                     |                                     |
| Inventor (es)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> Los inventores no mencionados en esta hoja se mencionan en hoja aparte |                                                          | 1<br>2                              |
| Apellido, nombre de pila, segundo nombre (si se utiliza)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Dirección, incluida en el código de país de acuerdo a la norma VOIS ST.3                        |                                                          |                                     |
| Kovalenko<br>Aleksy Leonidovich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Rusia, 194356, San Petersburgo, Kompozitorov St., 4/305 (RU)                                    |                                                          |                                     |
| Petrov<br>Andrey Yurievich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Rusia, 195248, San Petersburgo, Energetikov pr., 28-5/94 (RU)                                   |                                                          |                                     |
| Yo (nosotros) solicito (solicitamos) no mencionar (nos) como inventor (es) en las publicaciones de solicitud Euroasiática, en la emisión de patente Euroasiática para invenciones<br><br>Firma(s) inventor(es)                                                                                                                                                                                             |                                                                                                 |                                                          |                                     |

| Lista de documentos adjuntos:                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Título del documento (marcar)                                                                                                                                                                                                                                      | Cantidad de hojas por ejemplar                                                           | Cantidad de ejemplares                                                                                                                                                                                                                     |
| Descripción de la invención                                                                                                                                                                                                                                        | 19                                                                                       | 3                                                                                                                                                                                                                                          |
| Formula de la invención                                                                                                                                                                                                                                            | 1                                                                                        | 3                                                                                                                                                                                                                                          |
| Gráfico (s) y otros materiales                                                                                                                                                                                                                                     | Número de la figura para publicarse con el abstracto                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Abstracto                                                                                                                                                                                                                                                          | 1                                                                                        | 3                                                                                                                                                                                                                                          |
| Traducción de los documentos al idioma ruso                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Lista (s) de nucleótidos y/o aminoácidos                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Documento sobre el depósito de un microorganismo                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Documento que confirma la existencia de motivos para la reducción de la tasa de importación                                                                                                                                                                        |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Documento(s) relacionado(s) a la transferencia de los derechos de la solicitud Euroasiática (indicar)                                                                                                                                                              |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Copia(s) anterior(es) de la solicitud(es) (indicar cantidad de copias)                                                                                                                                                                                             |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Poder que acredita la autoridad del representante                                                                                                                                                                                                                  | 6                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                          |
| Hoja de cálculo de la tarifa                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| <input checked="" type="checkbox"/> Documento(s) Procedimiento<br><input type="checkbox"/> Por cada punto del pago de único derecho: mayor de un quinto                                                                                                            | 2                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> Por de la formula<br><input type="checkbox"/> Por Examinación de invención                                                                                                                                                                |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Otros documentos (indicar)                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                            |
| - Pedido para la aceleración de la examinación formal con documento de pago                                                                                                                                                                                        | 2                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                          |
| - Pedido para la examinación esencial con documento de pago                                                                                                                                                                                                        | 2                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                          |
| - Pedido para la aceleración de la examinación esencial con documento de pago                                                                                                                                                                                      | 2                                                                                        | 1                                                                                                                                                                                                                                          |
| <input type="checkbox"/> La solicitud se acompaña de una copia en un medio legible por ordenador<br><input type="checkbox"/> La copia de los documentos de la solicitud en ruso, en el medio legible por ordenador, es una copia exacta del texto en forma impresa | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">1<br/>4</div> | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">1<br/>6</div>                                                                                                                                                   |
| Firma(s) y fecha<br><br>Karpushenko L. V.<br>02.03.2011<br>(firma ilegible)<br>Firma(s) del(los) solicitante(s) o su(s) representante(s) con aclaración                                                                                                            | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px; display: inline-block;">1<br/>5</div> | Sello OEAP y fecha de admisión de la solicitud<br><br>Sello:<br>Oficina de Patentes Euroasiatica<br>Entrada Nro. 201100309<br>En: 86 paginas<br>03 de marzo del 2011<br><br>Firma del oficial que recibe l solicitud y documentos adjuntos |

MPK A61K31/00, A61K31/198, A61K31/194, A61K9/20

**COMPOSICION FARMACEUTICA ESTIMULANTE DE LA BIOSINTESIS  
DE S-ADENOSILMETIONINA Y SU MEDICACION ORAL**

**CAMPO DE INVENCION**

Una invención se refiere a la farmacia y la medicina y describe a una composición farmacéutica de biosíntesis estimulante de S-adenosilmetionina y también se refiere a un medicamento por vía oral en forma de dosificación de tabletas que tiene un efecto hepatoprotector y puede ser utilizado para el tratamiento de las enfermedades acompañadas de daños al hígado.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

En la actualidad el desarrollo de nuevos fármacos eficaces y seguros, con efecto hepatoprotector, que puedan ser utilizados en tratamientos de larga duración sobre diferentes enfermedades, es un problema real.

Cabe señalar que el hígado es afectado a menudo en los pacientes con patología de otros órganos, es decir, enfermedades del corazón, los riñones, órganos digestivos y hematopoyéticos, enfermedades infecciosas, enfermedades dermatológicas, reumáticas y otras. Por otro lado, las diferentes enfermedades, especialmente del metabolismo, las dermatológicas, alérgicas y autoinmunes, se pueden desarrollar o se agravan precisamente por la insuficiencia hepática

El efecto hepatoprotector de algunos medicamentos conocidos está determinado por su influencia en la síntesis de S-adenosilmetionina en las células hepáticas. S-adenosilmetionina (S-adenosil-L-metionina, SAM) es una sustancia biológica en la composición de todos los tejidos y medios líquidos en el organismo, y se sintetiza a partir del aminoácido esencial metionina por la cascada de reacciones bioquímicas.

Los fármacos que se sabe que contienen S-adenosilmetionina compensan su deficiencia y estimulan la producción endógena de la S-adenosilmetionina. Sin embargo, cuando S-adenosilmetionina se introduce a partir de fuentes exógenas, su gran actividad como donante del grupo metilo puede resultar en la no-selectiva metilación de proteínas, polisacáridos y aminoácidos con formación de metabolitos tóxicos y el desarrollo de efectos adversos (Life Sci. 2008 Vol. 83(25-26). P. 821–827).

Por otro lado, el principal problema relacionado con la disminución de la actividad farmacológica de la S-adenosilmetionina exógena en drogas consiste en la racemización, es decir, la transformación de los activos de la forma (S, S)-(+)-S-adenosil-L-metionina a inactiva (R, S)-(+)-S-adenosil-L-metionina catalizada por la temperatura y la humedad.

Además de eso, la S-adenosilmetionina es químicamente inestable y fácilmente sometida a hidrólisis con formación de adenina, metiltioadenosina, adenosina, y algunos otros compuestos que contienen azufre orgánico.

Las suspensiones de S-adenosilmetionina en los alcoholes anhidro (JP 2008013509, JP 2008011803) o suplementos diferentes, por ejemplo ácido ascórbico o sus sales (EE.UU. 2010168048) o trehalosa polisacárido (Biochim Biophys Acta 2002 vol. 1573 (2). P.105-108.) y dextrinas (JP 2010018596) se utilizan con el fin de estabilizarlas en diferentes formas farmacéuticas.

Diferentes derivados más estables de S-adenosil-L-metionina, es decir, sales SAM orgánicas e inorgánicas (Int Jour Pharm 2000 Vol. 194 (1) p. 61-68; RU 3490997; SU 676169, EE.UU. 2003/0032796) incluyendo sales dobles (EE.UU. 4057686; EE.UU. 3954726; EE.UU. 4465672) se utilizan con bastante frecuencia.

SAM puede ser utilizado en las formas de dosificación parenteral y por vía oral como un medicamento o suplemento nutricional.

Cuando exógenos SAM se administran por vía parenteral, se detecta sobre todo en las células hepáticas, pero prácticamente no penetra a través de la barrera hematoencefálica (Jour. Neurol Neurosurg Psiquiatría 1990 Vol. 53 (12): 1096 a 1098).

Cabe señalar que el tratamiento de enfermedades hepáticas crónicas con síndrome de citólisis (hepatitis vírica, cirrosis, hepatosis grasa) requiere un tiempo de muchos meses de duración de la terapia con SAM lo que no permite utilizar eficazmente su forma parenteral farmacéutica para la administración intravenosa, pero en el caso de la biodisponibilidad de la administración oral de SAM es significativamente menor en comparación con la administración parenteral, lo que es debido al insuficiente transporte de SAM a través de las

membranas mucosas del tracto gastrointestinal, las membranas de las células hepáticas y las mitocondrias (Clin Ther. 2009 Vol. 31 (2): 311-320).

Por lo tanto, la síntesis mejorada de SAM en el caso de la administración oral puede ser realizada por la repetición cada vez mayor en su administración y la dosis de la sustancia activa S-adenosilmetionina (lo que no es económicamente conveniente y constituye una amenaza de efectos adversos) o mediante la creación de fármacos alternativos estimulando la síntesis endógena de SAM.

Metionina como precursora de SAM (Metabolism. 1970 vol. 19 (5). P. 381-391) es conocida entre los fármacos perorales que influyen en la síntesis de S-adenosilmetionina.

Los modelos matemáticos conocidos describen la síntesis de SAM y sus metabolitos por la metionina en el hígado (Biochim. Biophys. Acta. Vol. 2010. 1804 (1) p. 89-96). Cuando la metionina se administra por vía oral en ratas en las dosis de 0,6 g / kg a 4 g / kg, la concentración hepática de metionina aumenta insignificadamente y varía en el nivel de 400 nmol / l, pero la concentración de SAM en el hígado se incrementa desde 150 hasta 180  $\mu\text{M}$  / g. El aumento adicional de la dosis de metionina por encima de 4 g / kg lleva a un "salto metabólico", es decir, un gran aumento de la concentración de SAM entre 4 y 10 veces y la concentración de SAM alcanza el nivel de 1000  $\mu\text{M}$  / g (J.Theor.Biol 2000; 204:521 -532). Sin embargo, la administración de metionina en dosis de hasta 4 g / kg a los animales en el cálculo corresponde a una sola dosis humana de hasta 40 g de metionina por día (Farmakol. Toksikol 1981 Vol. 44 (4) p. 389... - 395) lo que excede la dosis fisiológica y terapéutica recomendada de metionina en varias veces, y constituye una amenaza de efectos tóxicos (Jour. Nutr 2006 Vol. 136: P. 1722 a 1725).

Por lo tanto, es evidente que las concentraciones aceptables de S-adenosilmetionina en el hígado no pueden ser alcanzadas cuando se utiliza pura metionina debido a los efectos tóxicos de la misma.

Hay datos de que algunas vitaminas: B6 (piridoxina), betaína y B12 aumentan el nivel endógeno de la S-adenosilmetionina. (Jour. Nutr. Sci. Vitaminol Tokio) 2001 Vol. 47 (3) P. 188-194).

También se sabe que la biosíntesis de la S-adenosilmetionina puede ser incrementada con la administración sucesiva de metionina y derivados de adenina-2-dioxipropiladenina (SU 1552073) en 4-6 horas. Pero la necesidad de una administración independiente de los ingredientes activos mencionados hace que no sea posible el desarrollo de una forma fácil de dosis por vía oral.

SAM como un ingrediente activo, está disponible en diferentes formas de dosificación por vía oral. Por ejemplo, no son hay tabletas de granulado producido por el método de secado por aspersión (EE.UU. 2003/0050274), tabletas de liberación prolongada (EE.UU. 2009/088404), cápsulas de cubierta entérica de gelatina (EE.UU. 6759395), gránulos (EE.UU. 2008/0274997), pastillas efervescente y gránulos solubles en la boca (EP 2189154) y comprimidos bucales (EP 2193787).

Una forma oral de dosificación farmacéutica de la S-adenosilmetionina resistente a la hidrólisis y la temperatura también se describe (EE.UU. 2009/0110729). Esta formulación tiene defectos importantes: el peso de una tableta que contiene 400 mg SAM alcanza 1300 mg. No es conveniente para los pacientes tomar los comprimidos debido al gran tamaño geométrico de las pastillas, además de eso, la tecnología de tabletas es difícil de realizar en la producción industrial.

El medicamento de uso oral descrito en la patente EP 0136464 puede seleccionarse como la analogía más cercana de la invención reivindicada. El fármaco se puede realizar en la forma de dosificación de tabletas y tiene la siguiente formulación:

|                                                                                      | mg  | %     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------|
| <u>Ingrediente activo</u>                                                            |     |       |
| SAM sulfato de para-tolueno sulfonato, (equivalente a 200 mg de S-adenosilmetionina) | 384 | 72.0  |
| <u>Aditivos especiales</u>                                                           | 60  | 11.4  |
| Dióxido de silicio                                                                   | 77  | 14.6  |
| Almidón                                                                              | 30  | 5.7   |
| Celulosa microcristalina anhidro                                                     | 10  | 1.9   |
| Estearato de magnesio                                                                |     |       |
| Peso de núcleo:                                                                      | 507 | 96.0  |
| <u>Recubrimiento entérico:</u>                                                       |     |       |
| Poliacrilato                                                                         | 15  | 2.85  |
| Polietilenglicol                                                                     | 1   | 0.19  |
| Talco                                                                                | 2.5 | 0.5   |
| Estearato de magnesio                                                                | 2.5 | 0.5   |
| Peso del recubrimiento:                                                              | 21  | 4.0   |
| Peso de la tableta:                                                                  | 528 | 100.0 |

El medicamento mencionado es ampliamente utilizado en la práctica médica y puede ser administrado para el tratamiento de enfermedades hepáticas.

Sin embargo, esta tableta se caracteriza por la baja biodisponibilidad de SAM (alrededor del 5%) debido al bajo nivel de SAM de transportado a través de la membrana mucosa del tracto gastrointestinal (Clin Ther. 2009. Vol. 31 (2). P. 311-320). Además de eso, después de que el

fármaco se absorbe desde el intestino al flujo sanguíneo, SAM es rápidamente destruido y cantidad insignificante absorbida de SAM penetra en los hepatocitos lo que requiere la administración de dosis repetidas de la droga que se administra cada 6-8 horas para mantener el nivel terapéutico mínimo de SAM en el plasma sanguíneo (Drugs. 1990 vol. 40 Suppl 3. p. 124-128).

Cuando este fármaco se almacena, el contenido de SAM en forma activa disminuye debido al proceso de racemización durante el cual se forma el isómero farmacológicamente inactivo (R, S)-(+)-S-adenosil-L-metionina.

Los defectos mencionados reducen la eficacia terapéutica de los medicamentos que contienen exógenos SAM y confirman la necesidad de desarrollar un medicamento alternativo.

### **BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION**

El objetivo de esta invención es el desarrollo de un fármaco por vía oral estable basado en una nueva composición farmacéutica no-tóxica y con un efecto hepatoprotector, debido a la estimulación de la biosíntesis de la S-adenosilmetionina en las células hepáticas.

El objetivo fijado es resuelto por el desarrollo de una composición farmacéutica estimulante de la biosíntesis de S-adenosilmetionina, que de acuerdo con la invención, se caracteriza por el hecho de que contiene una mezcla de metionina, ácido succínico, inosina, y taurina en cantidades adecuadas.

El objetivo fijado se resuelve también por el desarrollo de un fármaco por vía oral en forma de tabletas que contienen el ingrediente activo y los excipientes. De acuerdo con la invención, la tableta contiene la composición farmacéutica descrita como ingrediente activo.

Además de eso, el objetivo fijado se resuelve por el hecho de que, de acuerdo con la invención, el medicamento por vía oral en tabletas tiene un efecto hepatoprotector.

Los autores de esta invención han establecido por primera vez que la composición, incluyendo los ingredientes activos: la metionina, el ácido succínico, inosina y taurina, estimulan a propósito la biosíntesis de la S-adenosilmetionina en las células hepáticas.

Las composiciones conocidas de la metionina con metabolitos, por ejemplo, con ácido succínico, pectina, aminoácidos y glucosa (RU 2105502) o metionina con ácido succínico, aminoácidos y vitaminas (RU 2.222.996) tienen un efecto general de normalización en los procesos metabólicos en el organismo y se utilizan como suplementos nutricionales. Además de eso, la combinación conocida de la metionina con inosina, el ácido succínico, meglumina y sales de sodio, potasio y magnesio muestran actividad de desintoxicación y se utiliza como solución para infusión (RU 2240116).

Aparte de ello, fue inesperado que la mayor influencia en la estimulación de la biosíntesis de la S-adenosilmetionina se ejerció no por el uso aislado de la metionina, sino por su combinación con las sustancias que no participan directamente en la biosíntesis de la S-adenosilmetionina.

Los autores han demostrado también que el aumento de la síntesis de S-adenosilmetionina en el tejido hepático se logra mediante el uso de los ingredientes activos en las cantidades adecuadas debido a la sinergia positiva en su interacción. Y de acuerdo con la invención, las

cantidades convencionales mínimas terapéuticas de los ingredientes activos son las cantidades adecuadas para su efectividad.

En relación con el hecho del incremento de la biosíntesis de S-adenosilmetionina, se observó cuando la dosis de metionina se redujo significativamente en la composición, en comparación con su uso aislado, y fue posible excluir su efecto tóxico en el organismo y reducir una amenaza sobre riesgos de efectos adversos en el caso de la administración a largo plazo de esta composición farmacéutica.

Basándose en la composición reivindicada es posible desarrollar un medicamento por vía oral en forma de tabletas que contenga aditivos especiales y un recubrimiento entérico.

Lactosa, sacarosa, sorbitol, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina, pectina, almidón, alginato, crospovidona, estearato de calcio o de magnesio, ácido esteárico, polietilenglicol con un peso molecular diferente, óxido de silicio coloidal, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polisorbato 80 y otros ingredientes generalmente reconocidos en la tecnología farmacéutica se pueden utilizar como aditivos especiales.

Copolímeros de ácido metilacrílico, acetilftalilcelulosa, laca y otros polímeros resistentes a los jugos gástricos en combinación con el talco, dióxido de titanio, óxidos de hierro y diferentes plastificantes tales como el propilenglicol, citrato de trietilo y otros ingredientes generalmente reconocidos en la tecnología farmacéutica se puede utilizar como recubrimiento entérico.

Los aditivos especiales y el recubrimiento entérico proporcionan la estabilidad farmacéutica de la forma, su completa descomposición y disolución en el intestino y la protección contra los jugos gástricos. En ese momento el principios activos se liberan en el duodeno, donde se absorben de forma más rápida y completa.

El efecto hepatoprotector de la droga referida por vía oral en tabletas es determinado por la influencia dirigida de su ingrediente activo, el cual es una mezcla de metionina, ácido succínico, inosina y taurina en las cantidades efectivas en la estimulación de la síntesis de S-adenosilmetionina en el hígado lo que resulta en la mejora de la regeneración y la proliferación de hepatocitos y hace posible su uso en el tratamiento de diferentes enfermedades acompañadas por una lesión hepática.

Por lo tanto, la invención reivindicada como una droga es la alternativa eficaz a la administración exógena de la S-adenosilmetionina y descarta sus defectos intrínsecos como la baja biodisponibilidad del ingrediente activo, la inestabilidad hidrolítica, térmica y la tendencia a la racemización de SAM.

## DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La composición cuantitativa y cualitativa del medicamento fue seleccionada por el método empírico cuando se estudió el efecto de diferentes dosis de metionina y algunas sustancias en el mínimo de cantidades terapéuticas convencionales en la síntesis de S-adenosilmetionina.

Como resultado del estudio con el uso de células de hepatoma humano HepG2 de la American Type Culture Collection, varias sustancias activas fueron seleccionadas lo que provocó un aumento de la síntesis de S-adenosilmetionina en los rangos de concentraciones siguientes: metionina - 50 a 50 mg / kg, inosina - 20-75 mg / kg, ácido succínico - 75-125 mg / kg, taurina - 10-50 mg / kg. Los datos obtenidos fueron utilizados en los siguientes experimentos:

**Experimento 1.** Con el fin de seleccionar la composición del fármaco y el método preferido de su administración, los autores determinaron el contenido de S-adenosilmetionina en homogeneizados de hígado de los animales de experimentación después del tratamiento con diferentes combinaciones de los ingredientes activos seleccionados anteriormente.

Los experimentos se realizaron con 400 ratas blancas "Wistar", de acuerdo a los requerimientos del Comité de Ética de la Federación de Rusia y las buenas prácticas de laboratorio (BPL), utilizando la mediana de dosis de metionina, ácido succínico, inosina y taurina de sus rangos de concentración obtenidos anteriormente, los cuales fueron de 20, 40, 100 y 20 mg / kg, respectivamente.

El contenido de S-adenosilmetionina en el hígado se determinó después de la administración intragástrica e intraduodenal de las composiciones en forma de suspensiones preparadas en un 10% de almidón con un tubo no traumático.

Los animales de experimentación fueron divididos en 20 grupos (20 animales por grupo). Los grupos números 01/10 recibieron la prueba de las composiciones en forma intragástrica y los grupos de 11-20 la recibieron en forma intraduodenal. Los estudios se realizaron teniendo en cuenta el coeficiente de extrapolación de las dosis de humanos a los roedores. Cinco animales fueron decapitados en cada grupo a 2, 4, 6 y 8 horas después del tratamiento. El hígado fue extraído para el análisis de contenido de SAM.

Los grupos 1 y 11 (control) recibieron el 10% de suspensión de almidón, sin ingredientes activos.

Los grupos 2 y 12 recibieron la metionina en dosis de 20 mg / kg.

Los grupos 3 y 13 recibieron la mezcla de la metionina 20 mg / kg inosina + 40 mg / kg.

Grupos de 4 y 14 recibieron la mezcla de la metionina 20 mg / kg + ácido succínico 100 mg / kg.

Los grupos 5 y 15 recibieron la mezcla de la metionina 20 mg / kg + taurina 20 mg / kg.

Los grupos 6 y 16 recibieron la mezcla de la metionina 20 mg / kg + inosina 40 mg / kg + taurina 20 mg / kg.

Los grupos 7 y 17 recibieron la mezcla de la metionina 20 mg / kg + 40 mg inosina mg / + ácido succínico 100 mg / kg.

Los grupos 8 y 18 recibieron la mezcla de la metionina 20 mg / kg + 20 mg taurina mg / + ácido succínico 100 mg / kg.

Los grupos 9 y 19 recibieron la mezcla de 20 mg / kg + inosina 40 mg / kg + ácido succínico 100 mg / kg + taurina 20 mg / kg.

Los grupos 10 y 20 recibieron la sustancia SAM en la dosis de 160 mg / kg.

El contenido cuantitativo de SAM en el hígado se determinó mediante HPLC (Shimadzu LC-20 Prominence). Tres cromatogramas reproducidos fueron obtenidos por cada muestra. El procesamiento estadístico se realizó mediante los programas Excel, Graph Pad Prism y Mebistat con la ayuda de una PC Pentium II. Las diferencias entre las muestras se evaluaron mediante la prueba de Student (t).

La composición fue considerada efectiva si la síntesis de S-adenosilmetionina se incrementaba marcadamente en el homogenado hepático de ratas en comparación con los grupos de los animales que recibieron sólo la metionina o SAM.

Los datos presentados en los cuadros 1 y 2 son una prueba de la síntesis endógena considerablemente mayor de S-adenosilmetionina después de la administración de combinaciones diferentes con la metionina, en comparación con su uso por separado en dosis terapéuticas no tóxicas.

Tabla 1

Contenido de SAM en el homogenado hepático de ratas después de la administración de los ingredientes por vía intragástrica

| Nro. de grupo | Grupos experimentales de animales (n=20)        | Contenido de SAM en el hígado, µg/g (M±m) |          |          |          |
|---------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|----------|----------|
|               |                                                 | 2 horas                                   | 4 horas  | 6 horas  | 8 horas  |
| 1             | Grupo control                                   | 8.2±0.2                                   | 8.4±0.2  | 8.3±0.2  | 8.4±0.2  |
| 2             | Metionina                                       | 10.4±0.2                                  | 12.4±0.3 | 11.1±0.2 | 9.3±0.3  |
| 3             | Metionina + inosina                             | 12.5±0.3                                  | 19.9±0.2 | 20.1±0.2 | 14.3±0.2 |
| 4             | Metionina + ácido succínico                     | 13.1±0.2                                  | 18.1±0.3 | 20.2±0.3 | 14.5±0.3 |
| 5             | Metionina + taurina                             | 12.2±0.2                                  | 17.8±0.4 | 16.5±0.3 | 11.2±0.2 |
| 6             | Metionina + inosina + taurina                   | 15.4±0.3                                  | 21.6±0.5 | 17.8±0.2 | 11.9±0.2 |
| 7             | Metionina + inosina + ácido succínico           | 16.2±0.3                                  | 24.4±0.4 | 22.0±0.3 | 16.4±0.3 |
| 8             | Metionina + taurina + ácido succínico           | 14.9±0.2                                  | 19.2±0.3 | 17.0±0.2 | 12.2±0.2 |
| 9             | Metionina + inosina + ácido succínico + taurina | 15.7±0.2                                  | 28.1±0.4 | 27.0±0.4 | 18.0±0.3 |
| 10            | Dosis de SAM 32 mg/kg                           | 8.6±0.2                                   | 11.4±0.3 | 12.1±0.2 | 11.2±0.3 |

Tabla 2

Contenido de SAM en el homogenado hepático de ratas después de la administración de los ingredientes por vía intraduodenal

| Nro. de grupo | Grupos experimentales de animales (n=20)        | Contenido de SAM en el hígado, µg/g (M±m) |          |          |          |
|---------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------|----------|----------|
|               |                                                 | 2 horas                                   | 4 horas  | 6 horas  | 8 horas  |
| 11            | Grupo control                                   | 8.4±0.2                                   | 8.5±0.2  | 8.1±0.3  | 8.3±0.2  |
| 12            | Metionina                                       | 12.5±0.2                                  | 16.1±0.2 | 13.5±0.2 | 8.9±0.3  |
| 13            | Metionina + inosina                             | 15.2±0.2                                  | 21.4±0.3 | 22.9±0.4 | 14.6±0.3 |
| 14            | Metionina + ácido succínico                     | 12.8±0.3                                  | 21.9±0.4 | 16.3±0.3 | 9.2±0.3  |
| 15            | Metionina + taurina                             | 16.3±0.2                                  | 17.8±0.3 | 16.4±0.3 | 11.7±0.2 |
| 16            | Metionina + inosina + taurina                   | 17.5±0.4                                  | 24.6±0.2 | 26.2±0.3 | 13.1±0.2 |
| 17            | Metionina + inosina + ácido succínico           | 17.9±0.3                                  | 27.9±0.3 | 24.0±0.3 | 15.2±0.3 |
| 18            | Metionina + taurina + ácido succínico           | 16.5±0.2                                  | 25.4±0.4 | 17.3±0.4 | 12.0±0.2 |
| 19            | Metionina + inosina + ácido succínico + taurina | 20.1±0.4                                  | 35.1±0.5 | 32.6±0.5 | 16.4±0.3 |
| 20            | Dosis de SAM 32 mg/kg                           | 12.3±0.2                                  | 15.7±0.4 | 14.4±0.2 | 11.2±0.2 |

Por lo tanto, se ha establecido que la composición, mezcla de metionina, ácido succínico, inosina, y taurina proporciona el máximo nivel de contenido de SAM en el hígado durante el período de tiempo máximo después de la administración intraduodenal y predetermina el uso de la capa entérica para la forma de dosificación por vía oral. La biosíntesis de SAM se estimula en el hígado después de la administración de la composición reivindicada debido a la manifestación de los efectos acumulativos de la interacción entre los ingredientes activos.

Las cantidades, preferidas por su efectividad, de ingredientes activos en la composición son: (% de masa):

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| Metionina       | 4.5-16.7  |
| Inosina         | 18.2-25.0 |
| Acido succínico | 41.7-68.2 |
| Taurina         | 9.1-16.7  |

La composición reivindicada conteniendo la mezcla de metionina, ácido succínico, inosina, y taurina en cantidades eficaces pueden llevarse a cabo mediante la producción en forma de dosificación por vía oral, por ejemplo, en tabletas.

**Experimento 2.** Para la producción de la tableta se obtiene un núcleo, que se cubre con la capa entérica.

50 g de metionina, 100 g de inosina, 250 g de ácido succínico y 50 g de taurina como principios activos; y aditivos especiales, es decir, almidón, lactosa, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y / u otros excipientes farmacológicamente inactivos utilizados en la producción se mezclan para obtener los núcleos de las tabletas. La mezcla obtenida se granula en el secador de molino por la solución conteniendo al menos un agente granulante de la gama: metilcelulosa, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, almidón, etc. El granulado se tamiza y se lubrica con estearato de calcio o de magnesio, ácido esteárico u otro lubricante. Alrededor de 600 g. de tabletas con un peso promedio de 634 mg se obtienen del granulado resultante.

Las tabletas de núcleos obtenidos se tratan en la unidad de lecho fluidizado o en la unidad del tipo de sartén con una película de recubrimiento entérico hasta el peso medio de una tableta de unos 694 mg. Esta capa proporciona protección contra el bajo pH del jugo gástrico y se compone de copolímero de ácido metaacrílico y etilacrilato, celulosa de acetilftalilo o goma laca u otro polímero resistente a los jugos gástricos y también talco, dióxido de titanio, óxidos

de hierro, propilenglicol, citrato de trietilo u otro tipo de rellenos y plastificantes generalmente aceptados en la tecnología farmacéutica y necesaria para la formación de una capa cualitativa.

Una tableta entérica cubierta contiene:

|                     | mg  | mass % |
|---------------------|-----|--------|
| Acido succínico     | 250 | 35.97  |
| Inosina             | 100 | 14.39  |
| Taurina             | 50  | 7.19   |
| Metionina           | 50  | 7.19   |
| Aditivos especiales | 184 | 26.48  |
| Cubierta entérica   | 61  | 8.78   |
| Total:              | 695 | 100.00 |

**Experimento 3.** La toxicidad de la composición reivindicada se estudió mediante la combinación que contiene los ingredientes activos en las cantidades máximas efectivas.

La toxicidad aguda se estudió por el método estándar con 100 ratas "Wistar" tras la administración oral de las tabletas trituradas con la composición de acuerdo con el experimento 2. Se demostró que la administración intragástrica de los medicamentos en las dosis de hasta 10.000 mg / kg de la forma farmacéutica acabada para las ratas no provocaron cambios en el comportamiento y el estado general de los animales ni en los coeficientes de peso de los órganos, en comparación con los animales de control. Tampoco se observaron cambios macroscópicos en el cerebro, órganos internos y endocrinos de los animales de experimentación y no se registraron irritaciones o necrosis en el sitio principal de la administración del fármaco, es decir, la membrana mucosa gástrica e intestinal.

Al estudiar la toxicidad crónica, se demostró que todos los días (por 120 días) de la administración oral del medicamento en dosis de 152 y 1.520 mg / kg para las ratas y en la dosis de 25,7 y 257 mg / kg para los conejos de ambos sexos (por la composición de los ingredientes activos) no se tradujo en el desarrollo de cambios patológicos en el estado de salud general y el comportamiento de los animales. Tampoco tuvo ningún efecto tóxico sobre el sistema cardiovascular, la composición morfológica de la sangre periférica y médula ósea roja, en el estado funcional del hígado y los riñones, proteínas, carbohidratos, metabolismo de las grasas y el electrolito, ni causó ningún distrofia o cambios destructivos y de esclerosis focal en las células del parénquima y el estroma y no tuvo efectos irritantes locales.

Por lo tanto, la composición reivindicada tiene un bajo efecto tóxico en general y puede ser utilizada para el consumo humano en 1 dosis de hasta 1.800 mg de mezcla de ingredientes activos todos los días, de acuerdo con el coeficiente de extrapolación convencional (T.A. Guskova. Evaluación de la seguridad de los medicamentos en fases de estudios no clínicos // Revista Químico-Farmacéutica.-1990.-Nro. 7.-P. 10-15.).

**Experimento 4.** La estabilidad farmacéutica del medicamento por vía oral (tabletas) se ha estudiado en comparación con el prototipo.

La estabilidad del medicamento por vía oral fue obtenida de acuerdo con el experimento 2 y las tablas prototipo descritas en el ejemplo "E" con revestimiento de película "D" y fue estudiado bajo condiciones de estrés (ICH Q1A, Q1C, Manual de Pruebas de Estabilidad en el Desarrollo Farmacéutico, 2008).

Las tabletas fueron envasados en blisters Alu / Alu. El medicamento fue expuesto a condiciones de estrés en la cámara climática Binder KBF-240 a  $T = 40^{\circ}\text{C}$  y humedad relativa del 75% durante 6 meses. Los resultados del estudio se presentan en la Tabla 3.

Table 3

Características de las tabletas en la composición reivindicada y el prototipo en condiciones de estrés

| Medicamento, índices de calidad      | Características de las tabletas cuando son almacenadas en condiciones de estrés. |           |           |           |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
|                                      | 0 mes                                                                            | 1er. mes  | 3er. mes  | 6to. mes  |
| <b>Prototipo</b>                     |                                                                                  |           |           |           |
| Humedad, %                           | 0.35±0.05                                                                        | 0.37±0.06 | 0.40±0.06 | 0.42±0.05 |
| Ensayo de iones de SAM, mg           | 407.2±4.2                                                                        | 401.4±5.1 | 401.5±4.2 | 396.0±4.7 |
| (S, S )-(+) S-adenosil-L-metionina,% | 82.6±3.9                                                                         | 79.8±3.4  | 74.2±3.5  | 72.1±2.1  |
| Impurezas:                           |                                                                                  |           |           |           |
| Adenosina, %                         | 0.25±0.01                                                                        | 0.36±0.02 | 0.46±0.02 | 0.55±0.03 |
| Metiladenosina, %                    | 0.33±0.06                                                                        | 0.45±0.03 | 0.62±0.06 | 0.77±0.02 |
| <b>Composición reivindicada</b>      |                                                                                  |           |           |           |
| Humedad, %                           | 0.77±0.03                                                                        | 0.82±0.05 | 0.82±0.06 | 0.80±0.05 |
| Ensayo:                              |                                                                                  |           |           |           |
| Metionina                            | 51.5±0.3                                                                         | 52.0±0.3  | 52.20±0.3 | 51.3±0.3  |
| Acido succínico                      | 249.0±4.6                                                                        | 252.4±4.8 | 248.4±4.2 | 252.9±5.3 |
| Inosina                              | 102.7±0.5                                                                        | 101.9±0.4 | 102.1±0.4 | 102.3±0.5 |
| Taurina                              | 50.3±0.8                                                                         | 49.8±0.7  | 49.8±0.7  | 50.0±0.8  |
| Impurezas:                           |                                                                                  |           |           |           |
| Hipoxantina,%                        | 0.15±0.01                                                                        | 0.14±0.02 | 0.16±0.01 | 0.15±0.01 |
| Guanosina, %                         | 0.10±0.02                                                                        | 0.13±0.03 | 0.12±0.02 | 0.13±0.04 |
| Impurezas no identificadas           | 0.45±0.05                                                                        | 0.43±0.02 | 0.55±0.04 | 0.50±0.02 |

Los datos presentados muestran que el contenido cuantitativo (ensayo) de SAM disminuye y la cantidad de impurezas crece en el prototipo durante el almacenamiento. Además de eso, la racemización SAM se observa con la producción de isómeros ópticos inactivos (R, S )-(+) S-adenosil-L-metionina y la disminución de activos contenidos de (S,S)-(+) S-adenosil-L-metionina.

El medicamento por vía oral en forma de tabletas basado en la composición reivindicada se caracteriza por una mayor estabilidad, la cantidad de ingredientes activos no disminuye y un crecimiento significativo del contenido de impurezas no se observa. Esta es una evidencia de la superioridad de la droga sugerida, desde el punto de vista de la preservación de la dosis de principio activo y un menor riesgo de efectos adversos como resultado de la formación de impurezas.

**Experimento 5.** La biodisponibilidad de los ingredientes activos y la eficacia de la droga en forma de dosificación por vía oral sobre la base de la composición reivindicada fueron estudiados en comparación con el prototipo por la actividad de la estimulación SAM en 36 conejos del tipo Chinchilla.

Todos los animales recibieron el alimento granulado estándar y se mantuvieron en el vivero de acuerdo con las normas internacionales aceptadas de Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL). Los animales fueron divididos en 3 grupos (12 animales por grupo).

Los animales del primer grupo experimental recibieron una tableta producido en el experimento 2.

Los animales del segundo grupo experimental recibieron 2 tabletas con el contenido SAM total de 400 mg de acuerdo con el prototipo (por ejemplo, "E" con revestimiento de película "D").

Los animales del tercer grupo experimental (control), recibieron placebo, es decir, tabletas producidas de ingredientes farmacológicamente inactivos: 400 mg de lactosa, 400 mg de celulosa microcristalina, oxipropil metilcelulosa, polisorbato 80, estearato de calcio, y cubierto con copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo.

Tres animales fueron decapitados en cada grupo 2, 4, 6 y 8 horas tras la administración oral de los fármacos. El hígado fue extraído para el análisis de SAM. La concentración de SAM en los homogeneizados hepáticos se determinó por el método de HPLC.

Los datos obtenidos se presentan en la Tabla 4 y muestran que la composición reivindicada en forma de tabletas con recubrimiento entérico tiene una alta biodisponibilidad de los

ingredientes activos por cuanto la concentración de SAM en el hígado de los conejos es 1,7-2,5 veces más alta en comparación con el prototipo.

Tabla 4

Concentración de SAM en homogenados hepáticos de conejos tras la administración oral

| Medicamento              | Concentración de SAM en homogenados hepáticos, $\mu\text{g/g}$ , (M $\pm$ m) |                |                |                |
|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
|                          | 2 horas                                                                      | 4 horas        | 6 horas        | 8 horas        |
| Composición reivindicada | 19.1 $\pm$ 0.3                                                               | 41.0 $\pm$ 0.5 | 54.4 $\pm$ 0.5 | 31.6 $\pm$ 0.5 |
| Prototipo                | 10.3 $\pm$ 0.3                                                               | 18.7 $\pm$ 0.4 | 21.3 $\pm$ 0.4 | 18.4 $\pm$ 0.2 |
| Control (placebo)        | 7.0 $\pm$ 0.2                                                                | 7.4 $\pm$ 0.2  | 6.5 $\pm$ 0.2  | 7.2 $\pm$ 0.2  |

**Experimento 6.** Estudiar el efecto hepatoprotector de la droga reclamada por vía oral en forma de dosificación por tabletas utilizando el modelo de lesiones multiorgánicas por alcohol.

El experimento se realizó basándose en el modelo estándar de lesiones multiorgánicas por alcohol. Ochenta ratas macho "Wistar" con un peso estándar de 160 a 170 g se utilizaron en el experimento. El etanol se utilizó para modelar la hepatitis tóxica en 60 ratas, y se administró 3 veces al día a través de un tubo de metal intragástrico no traumático en dosis de 4 g / kg (1 / 2 de la DL50) por 5 días (el etanol se diluyó en agua destilada a 40 % de concentración). La hepatitis grasa tóxica fue confirmada por la imagen morfológica del hígado en algunos animales de experimentación en 6 días.

La intoxicación por etanol perturbó la actividad funcional hepática, es decir, la síntesis de proteínas y lípidos y la función de desintoxicación. Esto fue acompañado por signos bioquímicos de citolisis. Los niveles de transaminasas, la fosfatasa en la actividad creciente de la sangre, proteínas totales, contenido de lípidos en el suero sanguíneo y reservas del grupo sulfhídrico bajaron; la bilirrubina y los niveles de ceruloplasmina en la sangre aumentaron. Los cambios hepáticos se caracterizaron por la baja de glucógeno y la reducción de reservas de glutatión y de los niveles de desintoxicación de los citocromos. El afecto hepático fue acompañado por su baja actividad funcional: la duración de la duración del sueño hexenal aumentó significativamente y la excreción de bromsulfaleina se hizo más lenta.

En total se formaron cuatro grupos experimentales (20 animales por grupo). Después del desarrollo de hepatitis tóxica por alcohol, recibieron los siguientes medicamentos una vez al día durante 10 días con la finalidad terapéutica y mediante un tubo no traumático:

1. grupo de animales intactos, sin la intoxicación por alcohol (modelo control de intoxicación por alcohol);
2. grupo de los animales con intoxicación etílica sin necesidad de tratamiento recibieron el 10% de suspensión de almidón;
3. grupo de animales con intoxicación alcohólica tratados con la composición reivindicada, administrada en forma de tabletas trituradas y producidas de acuerdo con el experimento 2 en la dosis de 180 mg / kg por el contenido total de principios activos incluidos en una suspensión del 10% de almidón;
4. grupo de animales con intoxicación alcohólica tratados con el prototipo (por ejemplo, "E" con revestimiento de película "D") en forma de tabletas trituradas en una composición de suspensión de almidón al 10% de la dosis equivalente a 160 mg / kg SAM.

La actividad hepatoprotectora de la droga reclamada fue evaluada en comparación con el prototipo de varios grupos de índices: los parámetros bioquímicos, morfométricos y funcionales. La eficacia hepatoprotectora fue estimada por el cuadro clínico, el peso corporal en la dinámica, el peso relativo del hígado, el contenido de bilirrubina, transaminasas, fosfatasas, ceruloplasmina, proteína total, los lípidos del suero sanguíneo, el contenido de glucógeno, el glutatión, los grupos-SH, glutamil transferasa, citocromos hepáticos, pruebas de esfuerzo (test hexenal, prueba de bromsulfaleina) y cuadro histológico del hígado. El tratamiento estadístico de los resultados experimentales se realizó con utilizando la prueba Student-Fischer.

En el segundo grupo de ratas, que recibieron etanol y sin tratamiento, el cuadro clínico se caracterizó por hipodinamia, letargo, pelaje revuelto y el desorden de los animales. Ellos tuvieron una menor ganancia de peso que otras ratas. En este grupo de animales el 60% murió a los 17 días del estudio.

En el tercer grupo de animales que recibieron la droga se registró una mortalidad del 20%. Los síntomas de intoxicación en las ratas causadas por la administración de etanol disminuyó en gran medida: los animales eran móviles, ordenados y tenía buen apetito.

En el cuarto grupo prototipo la mortalidad fue del 40%. Se observó la mejora de las reacciones de comportamiento, pero fueron menos pronunciados en comparación con los animales del tercer grupo.

La intoxicación por etanol es acompañada por el peso corporal bajo y un mayor peso relativo del hígado. El tratamiento con el medicamento reclamado favorece la normalización de estos índices en mayor medida en comparación con el prototipo (Tabla 5): el peso del hígado de las ratas en el tercer grupo fue 25,7% menor que en las ratas que recibieron el tratamiento con la prototipo y prácticamente no difieren de la importancia relativa en los animales intactos.

En el grupo que recibió el prototipo en el modelo de lesión hepática por alcohol, la mortalidad de los animales fue 1,5 veces mayor, pero los índices bioquímicos de los animales que sobrevivieron fueron insignificamente diferentes en los grupos. La diferencia fue revelada en los grupos con respecto a la alanina aminotransferasa, fosfatasa alcalina, fosfatasa y pruebas en la dinámica del timol. Los datos obtenidos fueron correlacionados con los resultados de los análisis bioquímicos (Tablas 5, 6).

Tabla 5

Peso corporal de las ratas y el peso relativo del hígado

| Índices estudiados (M±m)           | Grupos experimentales |                 |                                             |                              |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|---------------------------------------------|------------------------------|
|                                    | Animales intactos     | Sin tratamiento | Tratamiento con la composición reivindicada | Tratamiento con el prototipo |
| Peso corporal, g                   | 181.5±4.8             | 161.5±8.9       | 180.2±8.4                                   | 172.0±6.1                    |
| Peso relativo del hígado, mg/100 g | 46.2±2.3              | 71.1±4.4        | 50.2±3.4                                    | 63.1±3.8                     |

Tabla 6

Índices bioquímicos y funcionales del hígado

| Índices estudiados (M±m)                                            | Grupos experimentales |                 |                          |            |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------------|------------|
|                                                                     | Animales intactos     | Sin tratamiento | Composición reivindicada | prototipo  |
| Total de proteínas, g/l                                             | 64±1                  | 31±2*           | 63±4                     | 58±5       |
| Total de lípidos, g/l                                               | 3.4±0.3               | 2.4±0.2*        | 3.6±0.1                  | 3.3±0.1    |
| ALT, suero, $\mu\text{mol/s.l}$                                     | 0.30±0.01             | 2.49±0.09*      | 0.32±0.08 <sup>Δ</sup>   | 0.57±0.09* |
| AST, suero, $\mu\text{mol/s.l}$                                     | 0.19±0.02             | 0.38±0.02*      | 0.22±0.04                | 0.34±0.11  |
| Creatina fosfato, $\mu\text{cat/l}$                                 | 0.73±0.10             | 2.28±0.18*      | 0.71±0.11                | 1.03±0.11* |
| Fosfatasa alcalina, $\text{kcat/l}$                                 | 0.68±0.08             | 2.53±0.22*      | 0.69±0.10 <sup>Δ</sup>   | 0.96±0.14  |
| LDH, $\text{mmol/h/l}$                                              | 4.82±0.30             | 8.39±0.35*      | 4.68±0.30                | 5.45±0.36  |
| Prueba de timol, unid. de turbiedad                                 | 1.40±0.01             | 5.88±0.35*      | 1.39±0.10 <sup>Δ</sup>   | 2.91±0.48* |
| Grupos SH, suero, mg%                                               | 1,532±64              | 258±39*         | 1568±39                  | 1619±73*   |
| Glutación reducido, hígado, mg%                                     | 167±5                 | 59±10*          | 172±12                   | 165±8      |
| P <sub>450</sub> , hígado, $\text{mmol/mg proteína} \times 10^{-4}$ | 1.15±0.03             | 0.55±0.08*      | 1.19±0.03                | 0.95±0.03  |
| B <sub>5</sub> , hígado, $\text{mmol/mg proteína} \times 10^{-4}$   | 0.85±0.04             | 0.57±0.05*      | 0.81±0.01                | 0.71±0.03  |
| Glucógeno, hígado, mg%                                              | 2,466±100             | 722±77*         | 2,413±105                | 2,180±144  |
| Sueño hexenal, s                                                    | 24.8±5.9              | 99.2±9.4        | 24.1±5.6                 | 29.9±4.7   |
| Concentración de bromsulaleina, 10 minutos después de la inyección, | 13.5±0.8              | 40.3±4.2*       | 13.7±0.5                 | 13.3±0.7   |

|                                 |           |           |           |           |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| suero, extinción                |           |           |           |           |
| Ceruloplasmina, suero, mg/l     | 408±20    | 980±79*   | 441±21    | 484±25    |
| Colesterol, suero, mmol/l       | 1.83±0.22 | 1.29±0.20 | 1.78±0.34 | 1.64±0.20 |
| Total bilirubina, suero, mmol/l | 3.1±0.3   | 7.2±0.2*  | 3.2±0.1   | 3.7±0.4   |

Notas: \*-P<0.05 en comparación a animales intactos;  
^ - P<0.05 en comparación al prototipo.

Así, el modelo de lesión multiorgánica por alcohol ha demostrado que el medicamento reclamado tiene un efecto hepatoprotector y supera al prototipo con respecto a la mortalidad de los animales, la dinámica de la normalización de los índices morfológicos y bioquímicos que caracterizan la lesión hepática.

**Experimento 7.** La eficacia terapéutica del fármaco administrado en forma de tabletas por vía oral, basada en la composición reivindicada, se ha estudiado en los pacientes que sufren de tuberculosis pulmonar con síndrome citolítico durante la quimioterapia.

La eficacia de la droga fue evaluada en 65 pacientes que sufren de tuberculosis pulmonar en combinación con hepatitis B y C, en comparación con el prototipo, es decir, pastillas que contienen 400 mg del ingrediente activo SAM, durante la terapia activa antituberculosa. Las características de los pacientes al ingreso en el estudio se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7

Características básicas de los pacientes

| Características de los pacientes                                 | Composición reivindicada | Prototipo |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------|
| Nro. total de pacientes                                          | 33                       | 32        |
| Masculinos                                                       | 21                       | 17        |
| Femeninos                                                        | 11                       | 15        |
| Duración media de la quimioterapia antituberculosa, meses        | 1.4                      | 1.5       |
| Nro. de pacientes con hepatitis crónica del tipo B               | 6                        | 8         |
| Nro. de pacientes con hepatitis crónica del tipo C               | 25                       | 20        |
| Nro. de pacientes con hepatitis crónica combinada del tipo B y C | 2                        | 3         |

Los pacientes que recibieron terapia activa contra la tuberculosis en la fase intensiva, de acuerdo con recomendaciones de la OMS por más de 1 mes se incluyeron al azar en los grupos de prueba utilizando el método de los sobres. Los pacientes fueron incluidos en el estudio si el nivel de ALT fue superior a la norma en 1,5 veces. Según la OMS las recomendaciones de este retiro requiere que la quimioterapia o la transición al régimen no sea tóxico para el hígado (con la administración de tres medicamentos: Estreptomicina, Etambutol y Fluoroquinolona), sino promoviendo la resistencia incrementada a los medicamentos por la Mycobacterium de la tuberculosis.

En el grupo de prueba de pacientes (n = 33) el curso terapéutico fue de 2 tabletas dos veces al día durante 25 días. En el grupo de comparación (n = 32) los pacientes recibieron el prototipo en dosis de dos tabletas dos veces al día. La terapia etiotrópica incluyó 4-6 drogas quimioterapéuticas antituberculosas. El número de los pacientes con resistencia a múltiples fármacos de tuberculosis *Mycobacterium* que recibieron la terapia de acuerdo con los regímenes IV no fue significativamente diferente en los grupos de prueba (36,4 y 34,4%, respectivamente) . La eficacia del tratamiento se evaluó entre los días 26 al 28 después de comenzar el tratamiento. La terapia anti-tuberculosis fue conservada por completo. Los siguientes parámetros sirven como criterios de eficacia de la droga sobre la base de la composición reivindicada, en comparación con el prototipo:

1. Número de pacientes en los que el nivel de citólisis bajó a 1-1,5 veces el valor normal después de la finalización del curso (remisión bioquímica completa) sin la necesidad de trasladar al paciente a la terapia intravenosa hepatoprotectora;
2. Número de pacientes en los que el nivel de citólisis se mantuvo por encima de 1,5 veces el valor normal después de la finalización del curso (remisión bioquímica parcial) y que necesitan la transferencia a la terapia intravenosa hepatoprotectora;
3. Número de pacientes que no responden a la terapia y los pacientes con un nivel de aumento de la citólisis (sin remisión bioquímica);
4. Número de efectos adversos de la droga reclamado en comparación con el prototipo durante el curso terapéutico.

En ambos grupos los pacientes desarrollaron efectos adversos similares: dolores en la región epigástrica y dolores de cabeza sin requerir la retirada de los fármacos.

Los datos obtenidos (Tablas 8, 9) evidencian del hecho de que la droga sobre la base de la composición reivindicada, en la forma de dosificación por vía oral con recubrimiento entérico (experimento 2) tiene mayor efectividad terapéutica con respecto los síndromes de citolíticos y colestásicos, en comparación con el prototipo.

Tabla 8

Dinámica de los índices de citolisis y colestasis bioquímica en los pacientes que sufren de tuberculosis pulmonar durante la quimioterapia, en comparación con el prototipo

| Parámetro                    | Composición reivindicada<br>(n=33) |                            | Prototipo<br>(n=32)      |                            |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
|                              | Antes del<br>tratamiento           | Después del<br>tratamiento | Antes del<br>tratamiento | Después del<br>tratamiento |
| Actividad ALT , IU/l         | 192.8±18.3                         | 62.4±4.4                   | 187.6±15.3               | 121.9±10.2*                |
| Gama-glutamyl transpeptidasa | 120.6±10.7                         | 62.2±5.9                   | 122.7±11.2               | 92.4±8.6*                  |

\*- diferencias entre los índices comparados son confidentes en diferentes grupos, p<0.05

Tabla 9

Eficacia de la composición reivindicada en el tratamiento del síndrome citolítico en los pacientes que sufren de tuberculosis pulmonar durante la quimioterapia, en comparación con el prototipo

| Parámetro                                                                                 | Composición<br>reivindicada<br>(n=33) | Prototipo<br>(n=32) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Número de pacientes (con remisión bioquímica completa), personas (%)                      | 26 (79)                               | 8 (25)              |
| Número de pacientes (con remisión bioquímica parcial), personas (%)                       | 5 (15)                                | 15 (47)             |
| Número de pacientes que no responden a la terapia (sin remisión bioquímica), personas (%) | 2 (6)                                 | 9(28)               |
| Número de pacientes que desarrollaron efectos adversos, personas (%)                      | 2 (6)                                 | 2 (6)               |

Por lo tanto, el medicamento por vía oral en forma de tabletas, desarrollado sobre la base de la de la composición farmacéutica reivindicada, estimulando la biosíntesis de S-adenosilmetionina tiene alta efectividad por su efecto hepatoprotector y la estabilidad de la forma farmacéutica, sin provocar efectos adversos y pueden ser utilizados para el tratamiento de enfermedades acompañadas con lesiones hepáticas.

### REIVINDICACION

1. La composición farmacéutica que estimula la biosíntesis de la S-adenosilmetionina es caracterizada por el hecho de que contiene la mezcla de metionina, ácido succínico, inosina y taurina en cantidades eficaces.
2. La composición farmacéutica en forma de tabletas por vía oral contiene los principios activos y excipientes y se caracteriza por el hecho de que contiene la composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1.
3. La composición farmacéutica por vía oral de acuerdo a la reivindicación 2 tiene un efecto hepatoprotector.

## RESUMEN

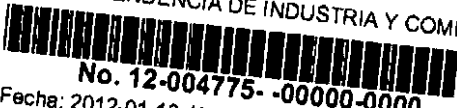
### **FORMULACION FARMACEUTICA ESTIMULANTE DE LA BIOSINTESIS DE S-ADENOSILMETIONINA Y SU MEDICACION ORAL**

La invención se dirige a la farmacia y la medicina y se refiere a una composición farmacéutica estimulante de la biosíntesis de S-adenosilmetionina y también se refiere a un medicamento por vía oral en forma de dosificación por tabletas que tiene un efecto hepatoprotector y puede ser utilizado para el tratamiento de las enfermedades acompañadas de lesión hepática.

El objetivo de esta invención es el desarrollo de un fármaco por vía oral estable, en forma de tableta, basado en una nueva composición farmacéutica no-tóxica y con un efecto hepatoprotector, debido a la estimulación de la biosíntesis de la S-adenosilmetionina en las células hepáticas.

El objetivo fijado es resuelto por el desarrollo de una composición farmacéutica que estimula la biosíntesis de la S-adenosilmetionina, que se caracteriza por el hecho de que contiene una mezcla de la metionina, ácido succínico, inosina, y taurina en cantidades eficaces y también por el desarrollo del fármaco administrado por vía oral en forma de tableta , con un efecto hepatoprotector.

El nuevo medicamento desarrollado sobre la base de la composición farmacéutica estimulante de la biosíntesis de S-adenosilmetionina es altamente efectivo y seguro, tiene estabilidad en su forma farmacéutica y puede ser utilizado en cursos de larga duración para el tratamiento de diferentes enfermedades.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO<br><br>No. 12-004775- -00000-0000<br>Fecha: 2012-01-13 15:00:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR<br>Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO<br>Act. 411 PRESENTACION Folios: 31 |  |
| PATENTE DE INVENCION <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  | MODELO L                                                                                                                                                                                                                                                                                    |  |
| <div><input checked="" type="checkbox"/> Indicación que se solicita una patente.</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Descripción de la invención</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Dibujos de ser estos pertinentes</div> <div><input checked="" type="checkbox"/> Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)</div> <div>Completa <input checked="" type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/></div> |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |

PATENTE DE INVENCION PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

|                                                                       |                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita una PCT                                                                                      |
| <input type="checkbox"/>                                              | Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) |
| <input type="checkbox"/>                                              | Dibujos de ser estos pertinentes                                                                                        |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                                         |

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita Diseño industrial                                                              |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud                         |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                                             |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                                           |

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

|                                                                       |                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/>                                              | Indicación que se solicita un esquema de trazado                                  |
| <input type="checkbox"/>                                              | Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud |
| <input type="checkbox"/>                                              | Representación gráfica de un esquema de trazado                                   |
| <input type="checkbox"/>                                              | Comprobante de pago de las tasas establecidas                                     |
| Completa <input type="checkbox"/> Incompleta <input type="checkbox"/> |                                                                                   |