

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-16589

54. TITULO

DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61P9/10, C07C317/14.

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA E INSTITUTO

71. SOLICITANTE

NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA MANUEL VELASCO SUAREZ

DOMICILIO

MEXICO, D.F., C.P. 14387, MEXICO ; MEXICO, D.F., C.P. 14269, MEXICO

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

PETITORIO

AS: 100.353



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
 Radicación: 06016589 00000000 Folios: 00
 Fecha (AMB): 2006-02-20 17:07:24
 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAR
 Dependencia: 2928 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 22-02-2006

1

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA E INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ
 Dirección: Prolongación Canal de Miramontes 3855, Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios, México, D.F., C.P. 14387, México, e Insurgentes Sur 3877, Colonia Fama, México, D.F. C.P. 14269, México
 Nacionalidad o Domicilio: México (Respectivamente)
 Lugar de Constitución: México (Respectivam.)
 Teléfono: Fax: E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO
 Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9
 Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700
 E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
 C.E. ☐ Otro ☐
 Cual _____
 Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Luis Camilo Ríos Castañeda, Marina Atagracia Martínez, Juan Nader Kawachi, Jaime Kravzov Jinich
 Dirección: Periférico Sur 7860 Edificio 6-102, Colonia Ex-Hacienda, de Coapa, México D.F. C.P. 14330, MX; Calzada del Hueso 160-161, Condominio Fuentes de Co, Yzacán, Colonia Ex-Hacienda de Coapa, México D.F. C.P. 04850, MX; Puente de Piedra 150-401, Torre II, Colonia Toriello Guerra, México, D.F. C.P. 14050, MX; Textitlan 21, Casa 11, Colonia Santa Úrsula Xitla, México, D.F. C.P. 14220, México (Respectivamente)
 Nacionalidad o Domicilio: México (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/MX2004/000018 Fecha 16-03-2004
 Publicación Internacional No. WO 2005/007239 A1 Fecha 27-01-2005

Título (54): DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL

7 Clasificación Internacional (51) A01P9/10, C07C317/14.

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

MX

(32) Fecha

22-07-2003

(31) Número de Solicitud

PA/a/2003/006549

9 Comprobante de pago No. 06-1,522

Fecha 20-02-2006

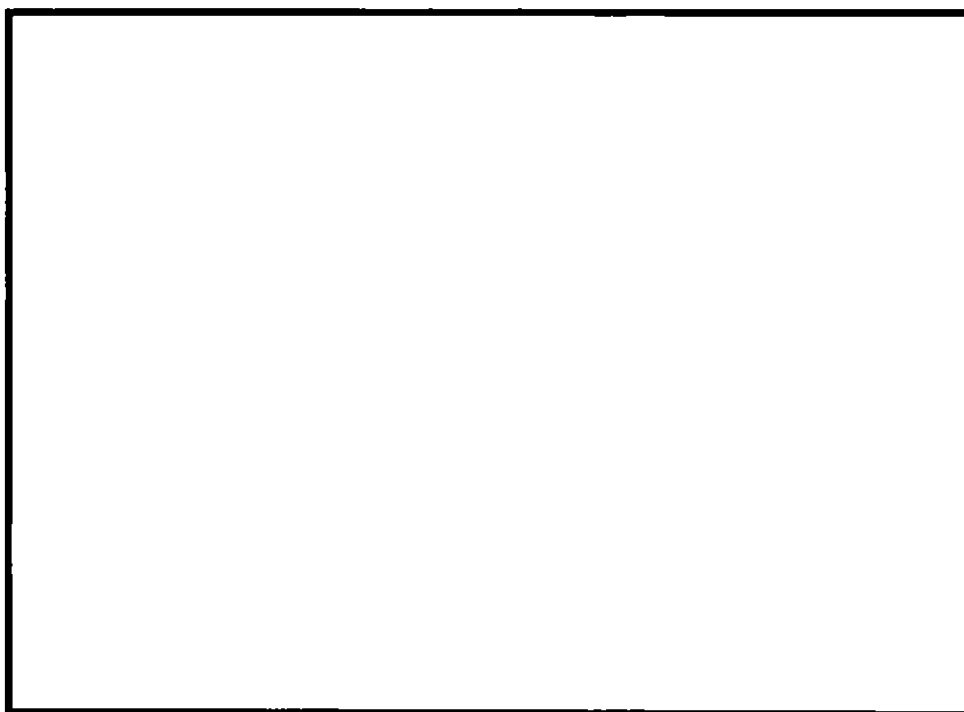
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

10

ANEXOS

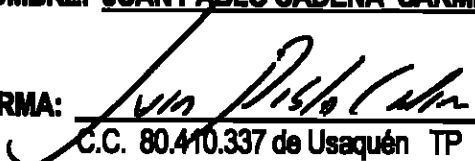
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al inglés. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 1,522
FECHA : ENERO 10 DE 2006

3
7
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06016549 00000000 Folios: 00
Fecha (UMB): 2006-02-20 17:07:24
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	12602354	10/01/2006	13,787,700.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 9

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

folio 4 PARA TARJETERO. 2006.06.27

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHEDPÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUEDate of mailing (day/month/year)
27 January 2005 (27.01.2005)

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/MX2004/000018International filing date (day/month/year)
16 March 2004 (16.03.2004)Priority date (day/month/year)
22 July 2003 (22.07.2003)

Applicant

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:

- ☒ copy of the international application as published by the International Bureau on 27 January 2005 (27.01.2005) under No. WO 2005/007239
- ☐ copy of international application as republished by the International Bureau on under No. WO
- For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 138 71 30

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED**

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year)

27 January 2005 (27.01.2005)

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTICE

International application No.

PCT/MX2004/000018

International filing date (day/month/year)

16 March 2004 (16.03.2004)

Priority date (day/month/year)

22 July 2003 (22.07.2003)

Applicant

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:



copy of the international application as published by the International Bureau on 27 January 2005 (27.01.2005) under
No. WO 2005/007239



copy of international application as republished by the International Bureau on under
No. WO

For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (as the case may be) on the front page of the attached document.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Facsimile No. +41 22 338 71 30

Form PCT/IB/311 (January 2004)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
27 de Enero de 2005 (27.01.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/007239 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61P 9/10

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/MX2004/000018

(22) Fecha de presentación internacional:
16 de Marzo de 2004 (16.03.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
PA/a/2003/006549
22 de Julio de 2003 (22.07.2003) MX

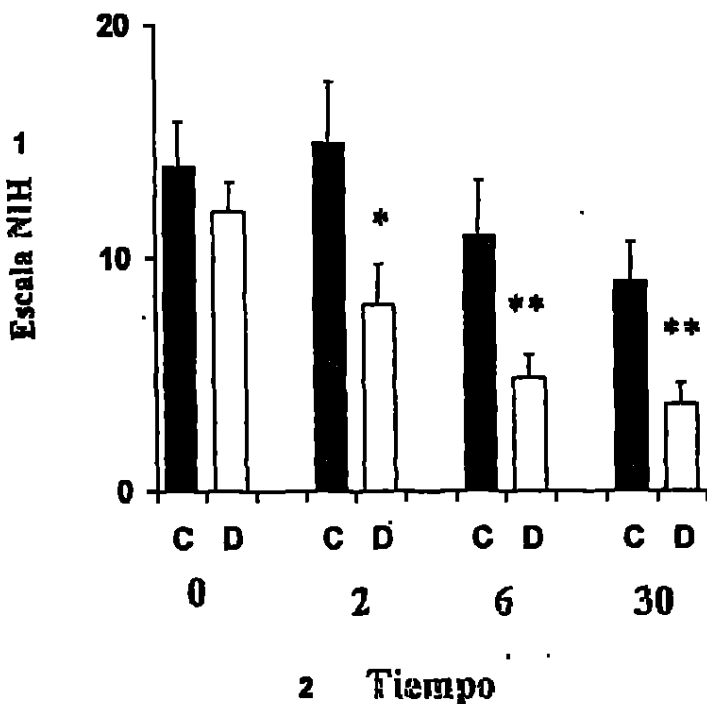
(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo
US): UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLI-
TANA [MX/MX]; Prolongación Canal de Miramontes
3855, Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios, México,
D.F., C.P. 14387 (MX). INSTITUTO NACIONAL DE
NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL
VELASCO SUÁREZ [MX/MX]; Insurgentes Sur 3877,
Colonia Poma, México, D.F. C.P. 14269 (MX).

(72) Inventores:
(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): RÍOS
CASTAÑEDA, Luis, Camilo [MX/MX]; Periférico Sur
7860 Edificio 6-102, Colonia Ex-Hacienda de Coapa, Méx-
ico D.F. C.P. 14330 (MX). ALTAGRACIA MARTÍNEZ,
Marina [MX/MX]; Calzada del Hueso 160-161, Codo-
minio Puentes de Co. yocán, Colonia Ex-Hacienda

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: USE OF DAPSONE AS A NEUROPROTECTOR IN CEREBRAL INFARCTION

(54) Título: USO DE LA DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL.



1 NIH SCALE
2 TIME

(57) Abstract: The invention relates to the use of dapsone as the first effective treatment against the disabling consequences associated with cerebral infarction in patients. Dapsone was evaluated as a neuroprotector in the cerebral infarction model produced by the occlusion of the middle cerebral artery in rats and in patients suffering from acute cerebral infarction caused by thromboembolism. In both studies, dapsone displayed a reduction of between 70 and 90 % in the adverse effects which occur as a consequence of the infarction.

(57) Resumen: La presente invención, tiene por objeto demostrar el uso de la dapsona como el primer tratamiento eficaz contra las consecuencias incapacitantes asociadas con el infarto cerebral en estos pacientes. La dapsona fue evaluada como neuroprotector, en el modelo de infarto cerebral producido por la oclusión de la arteria cerebral media en el las ratas y en pacientes que sufrieron un infarto cerebral agudo por trombo-embolismo. En ambos estudios la dapsona demostró una reducción de entre 70 y 90% de las consecuencias adversas que se presentan como consecuencia del infarto.

WO 2005/007239 A1



de Coapa, México D.F. C.P. 04850 (MX). NADER KAWACHI, Juan [MX/MX]; Puente de Piedra 150-401, Torre II, Colonia Toribio Guerra, México, D.F. C.P. 14050 (MX). KRAVZOV JINICH, Jaime [MX/MX]; Texiitlan 21, Casa 11, Colonia Santa Úrsula Xitla, México, D.F. C.P. 14220 (MX).

(74) Mandatario: PÉREZ SALAZAR, Sara; Prolongación Canal de Miramontes 3855, Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios, México, D.F., C.P. 14387 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GI, GH, GM, GR, GU, HD, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PI, PT, RO, RU, SC, SD, SI, SG,

SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KI, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaración según la Regla 4.17:

— sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv)) sólo para US

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de las letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

"USO DE LA DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL"

ANTECEDENTES

5 Para el tratamiento farmacológico del infarto cerebral, se han utilizado históricamente algunos medicamentos, con muy poca eficacia clínica, entre ellos podemos mencionar a la citicolina. En un estudio reciente, publicado en el año 2002 (Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R., Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling
10 análisis of clinical trials. *Stroke* 33(12):2850-2857, 2002), se encontró que este fármaco producía una mejoría del 25% en promedio, tres meses después de su administración a pacientes con infarto cerebral, en tanto que los pacientes que recibieron placebo mejoraron un 20% en promedio. Como se puede deducir de estos resultados, este tratamiento farmacológico es incapaz de reducir el daño cerebral asociado con el infarto cerebral en
15 más de un 20-30 % en promedio.

Por otra parte, la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos para prevenir las consecuencias del infarto cerebral ha producido resultados decepcionantes. En el año 2001, por ejemplo, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó el uso
20 de 5 fármacos contra las enfermedades cardíacas, y ningún fármaco contra el infarto cerebral. Esto conlleva a que en la actualidad no exista un tratamiento medicamentoso de elección para este grave padecimiento.

La presente invención tiene por objeto demostrar el uso de la dapsona como el primer
25 tratamiento eficaz contra las consecuencias incapacitantes asociadas con el infarto cerebral en estos pacientes.

La dapsona es un fármaco actualmente empleado en el tratamiento quimio-terapéutico de la lepra y en las profilaxis contra la neumonía por *pneumocytis carinii*. Dado que la lepra es
30 un padecimiento cada vez menos frecuente, el uso terapéutico de dapsona se ha limitado en fechas recientes.

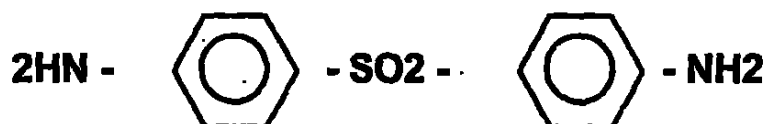
El infarto cerebral agudo es la tercera causa de muerte y la principal causa de incapacidad en la población mundial. En vista de las graves consecuencias que el infarto cerebral acarrea a la sociedad en términos de gasto por rehabilitación y cuidados médicos, se decidió buscar un nuevo agente terapéutico más eficaz que los actuales, sintetizando la

5 dapsona en un compuesto novedoso.

DESCRIPCIÓN

La presente invención tiene por objeto desarrollar un producto de uso terapéutico para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Este padecimiento está ampliamente distribuido en la población mundial, con una incidencia de 500,000 hasta 750,000 personas afectadas anualmente, tan solo en los Estados Unidos, por lo que se decidió buscar otras alternativas terapéuticas más eficaces que las actuales.

En la búsqueda de un nuevo agente terapéutico más eficaz que los actuales para el tratamiento farmacológico del infarto cerebral, se sintetizó la dapsona en un compuesto con la fórmula siguiente:



El fármaco dapsona ha dejado de producirse en el país desde los años ochentas en forma de medicamento y no se produce tampoco la materia prima.

Por tales motivos, en el presente trabajo se demuestra, mediante un modelo experimental, y mediante un estudio clínico controlado en pacientes con infarto cerebral agudo que la dapsona es eficaz para prevenir las consecuencias adversas del padecimiento cuando se administra dentro de las primeras doce horas después del evento isquémico.

Las pruebas farmacológicas se realizaron usando el modelo experimental de infarto cerebral agudo por obstrucción permanente de la arteria cerebral media en ratas, mediante la introducción de un hilo de sutura a través de la arteria carótida interna de los animales (Ejemplo 1). El fármaco también se administró a pacientes con infarto cerebral agudo, que acudieron al servicio de Urgencias Médicas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" de la Ciudad de México (Ejemplo 2).

Los resultados de los experimentos con ratas demuestran que la dapsona (I) a una dosis de 9.325 mg/kg tuvo una eficacia del 93%, mientras que a una dosis de 12.5 mg/kg, fue eficaz en un 91% para reducir el volumen de la lesión cerebral producido por el infarto en el modelo experimental de infarto provocado en las ratas.

Los resultados de eficacia en los pacientes demostraron que la dapsona a una dosis de 200 mg fue capaz de mejorar los síntomas neurológicos de los pacientes en un 67% en promedio.

La dosis efectiva para la dapsona es de 0.013 m.moles/kg.

- 5 No se presentaron efectos adversos a las dosis empleadas.

En particular, se emplean las siguientes técnicas:

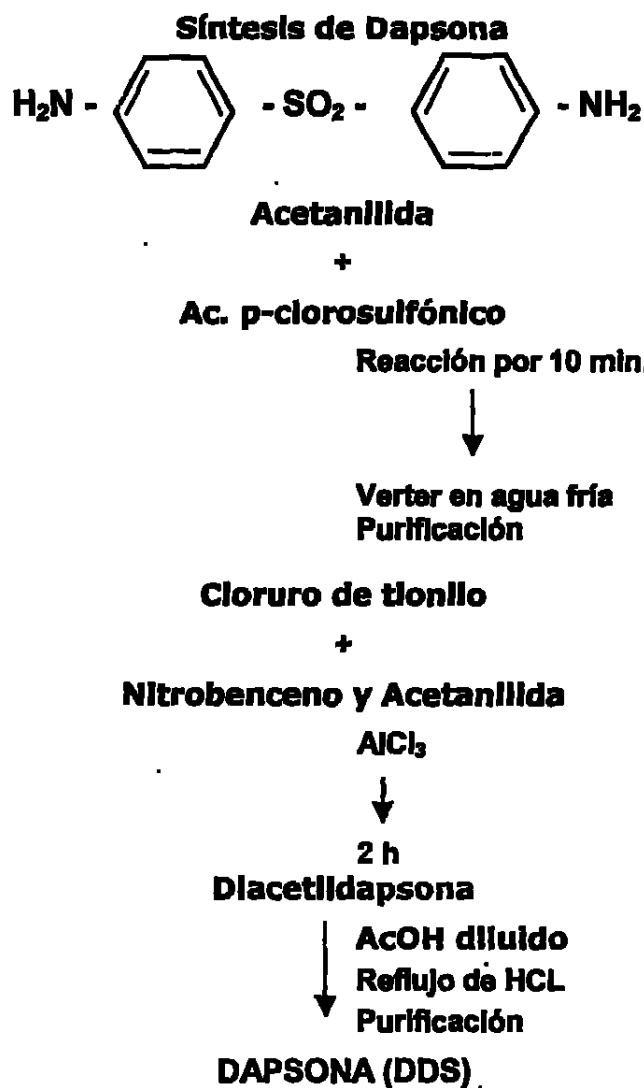
Síntesis de Dapsona

- 10 La dapsona puede ser sintetizada de diversas formas, pero se ofrece la siguiente vía de síntesis como ejemplo. Esta síntesis se realizó en dos pasos:

1. Se colocaron 60 g de acetanilida en un matraz Erlenmeyer y se calentaron lentamente a la flama hasta la fusión total del sólido. El líquido viscoso resultante se enfrió en un vaso de hielo, procurando que el material solidificado quedara en el fondo del matraz. Se agregaron 165 ml de ácido clorosulfónico en una sola porción, sin remover del baño de hielo. Posteriormente se removió el matraz del hielo, agitándose cuidadosamente y se dejó que la reacción se llevara a cabo durante 10 minutos, al término de los cuales se calentó nuevamente la mezcla de reacción hasta la solubilización total de la acetanilida remanente, dejándose reaccionar nuevamente por 10 minutos más. Se dejó enfriar el producto y se vertió cuidadosamente en un recipiente con hielo y agua, filtrándose el precipitado y lavándose con agua fría. Se colectó el precipitado, se disolvió en cloroformo y se extrajo tres veces con agua, colectándose la fase clorofórmica, la que se colocó en un baño de hielo, precipitando el cloruro de tionilo purificado (P. fusión reportado del intermediario: 149°C).

2. Se colocaron 123.6 ml de nitrobenceno anhidro en un vaso para reactor, se agregaron 89.2 g de cloruro de aluminio y se calentaron lentamente; a la mezcla caliente se agregaron 41.3 g de cloruro de tionilo, calentándose la mezcla de reacción a una temperatura de 140-145°C y se adicionaron lentamente 13 g de acetanilida, manteniéndose la temperatura de reacción durante dos horas. Al término de este período se vertió el curdo de la reacción en 104 ml de agua acidificada con ácido clorhídrico, con lo que se precipitaron unos cristales de color oscuro, los que se

recristalizaron con ácido acético diluido. Estos cristales se pusieron a reflujo con ácido clorhídrico 5N durante 30 minutos, neutralizándose posteriormente la mezcla de reacción, con lo que se precipitaron unos cristales blancos (DDS cruda), que se recristalizaron nuevamente con etanol.



CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DEL COMPUESTO SINTETIZADO.

Para determinar la autenticidad de los compuestos sintetizados, se obtuvo el punto de fusión de éstos, resultando de 151-153°C para el intermediario de reacción cloruro de tionilo, de 172-175°C para DDS.

Los puntos de fusión reportados para estos compuestos son de 149°C, 175-176°C para el intermediario y la DDS, respectivamente.

Modo preferente de llevar a cabo la invención.

Ejemplo 1. Evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona en el modelo de infarto cerebral agudo inducido por la oclusión de la arteria cerebral media de la rata.

- 5 La dapsona fue evaluada como neuroprotector en el modelo de infarto cerebral producido por la oclusión de la arteria cerebral media. El fármaco fue suspendido en un vehículo viable.

Se utilizaron 3 grupos de 5 animales tratados con: Solución salina isotónica (SSI, grupo control), Dapsona (12.5 mg/kg), y Dapsona (9.375 mg/kg) respectivamente por vía
10 intraperitoneal, 30 minutos después de la oclusión de la arteria cerebral media, como se describe enseguida.

Se produjo la isquemia selectiva cerebral permanente en los animales mediante la introducción de un hilo de sutura intraluminal a través de la arteria carótida. A todos los
15 animales se les produjo anestesia continua durante el procedimiento quirúrgico con Halotano al 1.5 %, por medio de una mascarilla facial. Se colocó a los animales en decúbito dorsal, se fijó y se rasuró la región cervical anterior para practicar una incisión en la línea media que va del manubrio del esternón hacia la región del músculo esternohiideo y se siguió hacia su borde lateral, identificando en este sitio el borde medial del
20 esternocleidomastoideo y la aponeurosis cervical superficial en su hoja profunda, misma que se incidió para exponer la carótida común por debajo y por dentro del vientre caudal del digástrico. Se efectuó una disección cortante de la carótida común hasta el asa del hipogloso. Se identificó la bifurcación carotídea, la carótida externa y sus ramas occipital y tiroidea, estas dos últimas se ligaron con monofilamento de 8-0, así como con
25 electrocoagulación para su corte posterior. Se disecó la carótida interna en una longitud de aproximadamente 5 mm y en ese momento se identificó la arteria pterigopalatina. En ella se colocó un microchip o en su defecto se ligó con monofilamento 6-0. Una vez retirado el flujo por éstas afluentes arteriales se procedió a introducir nylon monofilamento de 3-0 en
30 dirección hacia la arteria carótida interna, a través del muñón de la arteria carótida externa, por una longitud de 17 mm a partir de la bifurcación. Se procedió a cerrar la herida y se dejó recuperar al animal con agua y alimento a libre demanda. En todos los casos se corroboró la isquemia por observación macroscópica y por la posición del hilo.

Evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona en ratas.

Durante las 96h siguientes al procedimiento de isquemia, se evaluó neurológicamente a los animales empleando una escala funcional, cada 24 h. Esta escala establece un puntaje de 0 a 5, de acuerdo con la gravedad de los signos que presenta el animal: 0 = sin alteración neurológica; 1 = dificultad para extender totalmente la extremidad anterior; 2 = marcha circular a la derecha; 3 = caída a la derecha; 4 = el animal no camina espontáneamente y tiene un nivel de conciencia deprimido; 5 = muerte.

Determinación del volumen tisular de daño.

- 10 Al término de las 96 h de observación, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal y se les extrajo el cerebro por craniectomía. Una vez extraído, el cerebro se fijó en alcohol anhidro durante dos semanas. Se continuó con el proceso histológico habitual y se realizaron cortes de 10 μ m, almacenando un corte cada 200 μ m. Estos últimos fueron teñidos con la técnica de Hematoxilina-eosina. Todos
- 15 los cortes fueron revisados por un patólogo, quien se encontraba ciego al grupo de tratamiento, para determinar macro y microscópicamente las zonas de isquemia.

Se determinó el área de cada corte histológico usando un sistema digital de análisis y un amplificador fotográfico. En todos los casos se realizó una amplificación de 1:10. A cada corte se le realizaron 3 determinaciones: A) Área total, incluyendo los ventrículos B) Área ventricular C) Área de isquemia, de acuerdo con la revisión del patólogo. Para determinar

20 el volumen de lesión, se utilizó la siguiente fórmula:

$$V = \frac{P}{10} (0.2 \text{ mm})$$

10

- 25 Donde P es la suma de las áreas (en mm^2), 0.2mm es la longitud fija entre cada corte y la división entre 10 es debida a la amplificación de cada corte para la medición del volumen. Aplicando la fórmula se obtuvieron tres diferentes volúmenes: Total, Ventricular y de isquemia. Se restó el volumen ventricular al volumen total, para obtener el volumen de parénquima cerebral. Este último se usó como referencia para obtener el porcentaje de
- 30 lesión, usando el volumen de isquemia.

Ejemplo 2. Evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona en pacientes con infarto cerebral agudo.

En este estudio se evaluó el efecto neuroprotector de la dapsona en pacientes que, habiendo sufrido un infarto cerebral agudo por trombo-embolismo, fueron ingresados al
5 Departamento de Urgencias Médicas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". La dapsona se administró en una dosis única de 200 mg en suspensión, por la vía oral. La suspensión se mantiene estable en refrigeración a 4°C hasta por un mes.

La dapsona fue administrada de manera ciega a 15 pacientes, mientras que a otros 15
10 pacientes se les administró una suspensión de anti-ácido, como medicamento placebo. Los pacientes fueron asignados al azar a uno u otro tratamiento, usando números al azar, generados por una calculadora de bolsillo. Ambos medicamentos fueron administrados durante las primeras doce horas después del infarto cerebral. Como resultado de estos procedimientos, el estudio clínico fue aleatorizado, doble ciego y controlado con el uso de
15 placebo.

La evaluación de los signos y síntomas clínicos fue realizada en ciego por un neurólogo experto, con la escala NIH, que cuantifica la intensidad de los trastornos provocados por el infarto cerebral. Dicha escala fue aplicada al momento de ingreso del paciente al estudio
20 (día cero) y a los 2, 6 y 30 días después del infarto cerebral. Se considera un infarto como moderadamente grave o grave cuando la escala NIH arroja un valor mayor de siete.

Análisis estadístico.

Se utilizaron dosis de dapsona en el rango de 1 a 12.5 mg/kg, por la vía oral en el caso de
25 pacientes o por la vía intraperitoneal en el caso de las ratas.

Para la evaluación de la escala neurológica y del porcentaje del volumen de lesión en las ratas, se determinó la significancia estadística con la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba U de Mann-Whitney.

Los resultados de la escala NIH en los dos grupos de pacientes fueron analizados
30 estadísticamente con una prueba de análisis de varianza de una vía (ANOVA), usando

como covariables la Escala NIH al día de Ingreso (día cero), así como el género, la edad, la presión arterial y otras variables clínicas importantes para el desenlace del paciente.

Se tomaron valores de $p \leq 0.01$ y 0.05 para determinar el límite de significancia estadística.

- 5 Los resultados de la evaluación neurológica en las ratas se muestran en la figura 1, en la que se aprecia el puntaje de la prueba neurológica en función de los tiempos después de la producción del infarto en las ratas. Los resultados se expresan como el promedio de 4 experimentos independientes. D= Dapsona (9.375 y 12.5 se refiere a las dosis en mg/kg, ip), * $p < 0.05$ (Prueba de Kruskal-Wallis seguido por prueba de Mann-Whitney).

10

Los datos de la prueba neurológica en las ratas muestran que los animales tratados con la dapsona a las dos dosis empleadas se recuperan de la lesión isquémica, de manera significativa, comparando con el grupo control.

- 15 Los resultados del volumen de lesión se presentan en la figura 2, que muestra el porcentaje de lesión isquémica, 96 horas después de la producción del infarto en las ratas. Los resultados se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar de 4 experimentos independientes. D= Dapsona (9.375 y 12.5 se refiere a las dosis en mg/kg, ip), * $p < 0.05$ (Prueba de Kruskal-Wallis seguido por prueba de Mann-Whitney).

- 20 Los datos obtenidos demuestran que la dapsona protegió en un 93% a la dosis de 9.375 mg/kg y un 90% a la dosis de 12.5 mg/kg, respectivamente, en comparación con el grupo control.

- 25 Los resultados en los pacientes con infarto cerebral trombo-embólico agudo se muestran en la Figura 3, en la que se señala el puntaje de la escala neurológica NIH en función de los tiempos (en días) después de la administración de la dapsona o el placebo. Los resultados se expresan como el promedio de 15 pacientes por grupo $\pm$ el error estándar. D=Dapsona, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Prueba de Análisis de varianza, con covariables).

Los resultados con los pacientes tratados con 200 mg de dapsona por la vía oral demuestran una mejoría clínica significativa. Esta mejoría fue del 67 % en promedio.

La evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona de la presente invención puede resumirse de la siguiente manera:

Se observó una reducción significativa en la gravedad de los síntomas neurológicos en las ratas del 50%, comparada con el grupo control. También se observaron reducciones del 93% y el 90% en el volumen de lesión en estos mismos animales.

En relación con el estudio en pacientes, la mejoría clínica fue del 67% en promedio.

Estos resultados indican que la dapsona es más eficaz que los fármacos actualmente existentes en el mercado para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Esto, con una dosis preferida de dapsona en el rango de 1 a 12.5 mg/kg, administrada durante las primeras 12h del infarto cerebral agudo, aunque la dapsona puede ser administrada también en dosis repetidas.

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito el invento, se considera como una novedad el uso terapéutico de la dapsona, para el tratamiento medicamentoso del infarto cerebral agudo y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:

- 1) El uso de dapsona para preparar un medicamento útil en el tratamiento como neuroprotector del infarto cerebral agudo caracterizado por aplicar una dosis de 0.004-0.051 m. mol/kg de Dapsona.
- 2) El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1), en una dosis de 0.004-0.051 m. mol/kg, con eficacia de 67%.
- 3) El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1), en las dosis de 100 y 200 mg por vía oral.
- 4) El uso de la dapsona, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde la administración puede ser en las primeras doce horas después del infarto.
- 5) El uso de la dapsona, de acuerdo con la reivindicación 4), donde la administración preferida puede repetirse cada 24 horas.

1/3

[Handwritten signature]

13

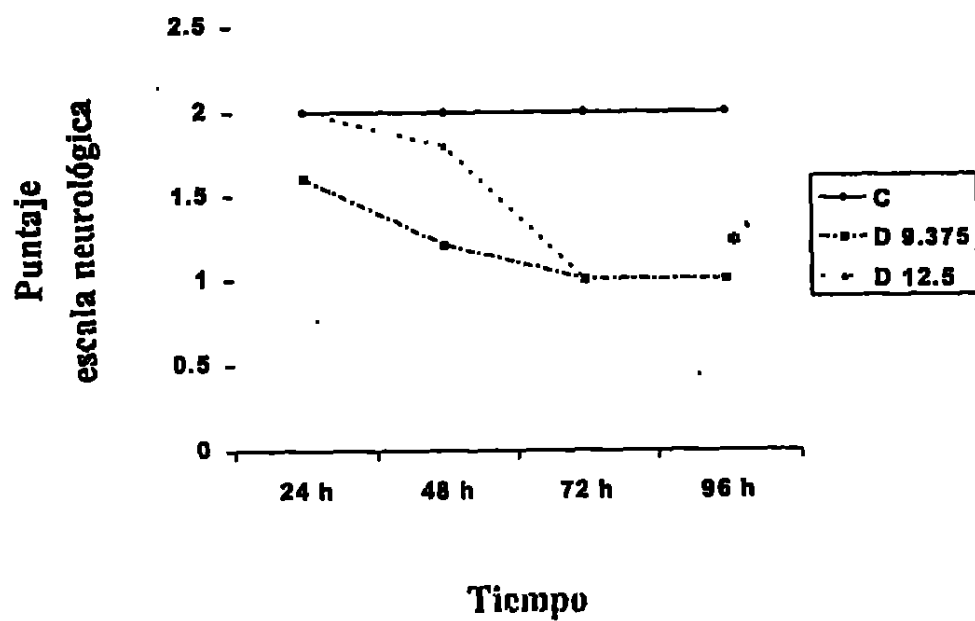


FIGURA 1

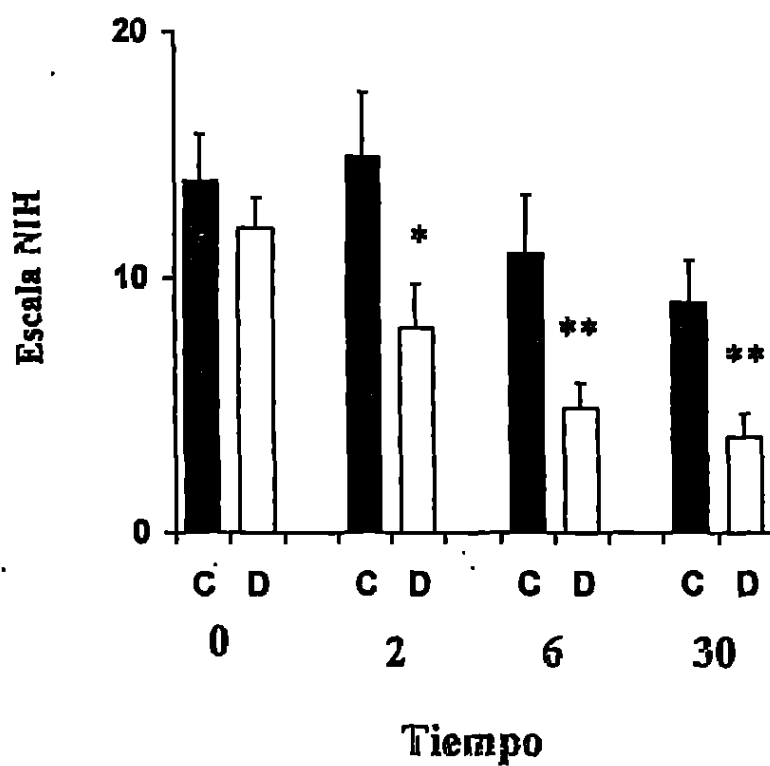


FIGURA 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

/MX2004/000018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61P9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BENCE A K ET AL: "Dapsone analogs as potential polyamine binding site modulators of the N-methyl-D-aspartate receptor complex" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 2000 UNITED STATES, vol. 51, no. 4, 2000, pages 268-272, XP008030778 ISSN: 0272-4391 abstract page 268, column 1, paragraph 1 - page 269, column 1, paragraph 1; table 1 page 271, column 2, paragraph 3 -/-	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 June 2004

Date of mailing of the international search report

29/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. S1 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

A. Jakobs

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
 .:/MX2004/000018

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	RODRIGUEZ ERIKA ET AL: "Dapsone prevents morphological lesions and lipid peroxidation induced by quinolinic acid in rat corpus striatum" TOXICOLOGY, vol. 139, no. 1-2, 29 November 1999 (1999-11-29), pages 111-118, XP001191132 ISSN: 0300-483X the whole document	1-5
Y	SANTAMARÍA A ET AL: "Neuroprotective effect of dapsone against quinolinate- and kainate-induced striatal neurotoxicities in rats." PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY. DEC 1997, vol. 81, no. 6, December 1997 (1997-12), pages 271-275, XP008030776 ISSN: 0901-9928 abstract	1-5
Y	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1998, PRASS K ET AL: "Glutamate antagonists in therapy of stroke." XP002281066 Database accession no. NLM12671283 abstract & RESTORATIVE NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE. 1998, vol. 13, no. 1-2, 1998, pages 3-10, ISSN: 0922-6028	1-5
Y	ALTAGRACIA, M. ET AL: "Dapsone administration prevents quinolinate-induced neurotoxicity in rats" PROCEEDINGS OF THE WESTERN PHARMACOLOGY SOCIETY , 37, 63 CODEN: PWPSA8; ISSN: 0083-8969, 1994, XP008030772 the whole document	1-5
P,X	RÍOS CAMILO ET AL: "Neuroprotective effect of dapsone in an occlusive model of focal ischemia in rats." BRAIN RESEARCH. 5 MAR 2004, vol. 999, no. 2, 5 March 2004 (2004-03-05), pages 212-215, XP001191238 ISSN: 0006-8993 the whole document	1-5

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

/MX2004/000018

A. CLASIFICACION DE LA INVENCION CIP7 A61P9/10 Según la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la clasificación nacional y la IPC		
B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BUSQUEDA Documentación mínima consultada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación) CIP7 A61K A61P Otra documentación consultada además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos forman parte de los sectores comprendidos por la búsqueda Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, cuando sea aplicable, términos de búsqueda utilizados) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES		
Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
X	BENCE A K ET AL: "Dapsone analogs as potential polyamine binding site modulators of the N-methyl-D-aspartate receptor complex" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 2000 UNITED STATES, vol. 51, no. 4, 2000, paginas 268-272, XP008030778 ISSN: 0272-4391 resumen pagina 268, columna 1, parrafo 1 - pagina 269; columna 2, parrafo 1; tabla 1 pagina 271, columna 2, parrafo 3 — — — — — — / —	1-5
☒ En la continuación del Recuadro C se relacionan documentos adicionales. * Categorías especiales de documentos citados: "A" documento que define el estado general de la técnica que no se considera como particularmente pertinente "B" documento anterior, publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a la misma "L" documento que puede plantear dudas sobre reivindicación(es) de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la especificada) "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional, pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada ☐ Véase el Anexo de la familia de patentes. "T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad y que no esté en conflicto con la solicitud, pero que se cita para comprender el principio o la teoría que constituye la base de la invención "X" documento de particular importancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implique actividad inventiva cuando se considera el documento aisladamente "Y" documento de especial importancia; no puede considerarse que la invención reivindicada implique actividad inventiva cuando el documento está combinado con otro u otros documentos, cuya combinación sea evidente para un experto en la materia "Z" documento que forma parte de la misma familia de patentes		
Fecha en la que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional 16 Junio 2004 (16.06.04)		Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 29 Junio 2004 29.06.04)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. Facsímil N°		Funcionario autorizado Teléfono N°

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

/MX2004/000018

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS PERTINENTES

Categoría*	Identificación del documento, con indicación, cuando sea adecuado, de los pasajes pertinentes	N° de las reivindicaciones pertinentes
Y	RODRIGUEZ ERIKA ET AL: "Dapsone prevents morphological lesions and lipid peroxidation induced by quinolinic acid in rat corpus striatum" TOXICOLOGY, vol. 139, no. 1-2, 29 Noviembre 1999 (1999-11-29), paginas 111-118, XP001191132 ISSN: 0300-483X el documento completo	1-5
Y	SANTAMARÍA A ET AL: "Neuroprotective effect of dapsone against quinolinate- and kainate-induced striatal neurotoxicities in rats." PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY. DEC 1997, vol. 81, no. 6, diciembre 1997 (1997-12), paginas 271-275, XP008030776 ISSN: 0901-9928 resumen	1-5
Y	DATABASE MEDLINE 'Online! US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1998, PRASS K ET AL: "Glutamate antagonists in therapy of stroke." XP002281066 Database accession no. NLM12671283 resumen & RESTORATIVE NEUROLOGY AND NEUROSCIENCE. 1998, vol. 13, no. 1-2, 1998, paginas 3-10, ISSN: 0922-6028	1-5
Y	ALTAGRACIA, M. ET AL: "Dapsone administration prevents quinolinate-induced neurotoxicity in rats" PROCEEDINGS OF THE WESTERN PHARMACOLOGY SOCIETY, 37, 63 CODEN: PWPSA8; ISSN: 0083-8969, 1994, XP008030772 el documento completo	1-5
P,X	RÍOS CAMILO ET AL: "Neuroprotective effect of dapsone in an occlusive model of focal ischemia in rats." BRAIN RESEARCH. 5 MAR 2004, vol. 999, no. 2, 5 Marzo 2004 (2004-03-05), paginas 212-215, XP001191238 ISSN: 0006-8993 el documento completo	1-5

"USE OF DAPSONE AS NEUROPROTECTOR IN THE BRAIN STROKE"

BACKGROUND

5

For the pharmacological treatment of the brain stroke, some drugs have been historically used, with little clinical efficiency; among them we can mention Citicoline. In a recent study, published in 2002 (Davalos A, Castillo J., Alvarez-Sabin J., Secades JJ., Mercadal J., Lopez S., Cobo E., Warach S., Sherman D., Clark WM., Lozano R., Oral citicoline in acute
10 ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke* 33(12):2850-2857, 2002), it was demonstrated that this drug produced an improvement of 25% in average, three months after its administration to patients with brain stroke, while the patients that received a placebo improved 20% in average. As it can be inferred from these results, this pharmacological treatment is not capable of reducing the brain damage
15 associated with brain stroke, in more than 20-30% in average.

On the other hand, the research and the development of new drugs to prevent the consequences of brain stroke, have produced disappointing results. In 2001, for example, the Food and Drug Administration of the United States of America, approved the use of 5
20 drugs against cardiac diseases, and no drug against brain stroke. This leads to the fact that there is no selective drug treatment for this serious illness.

The invention herein has as objective, to demonstrate the use of dapsone as first efficient treatment against the disabling consequences associated with brain stroke in these
25 patients.

Dapsone is a currently used drug, for the chemotherapy treatment of leprocy and in the prophylaxis against pneumonia by *pneumocystis carinii*. Considering that leprocy is a less frequent disease, the therapeutic use of dapsone has been limited recently.

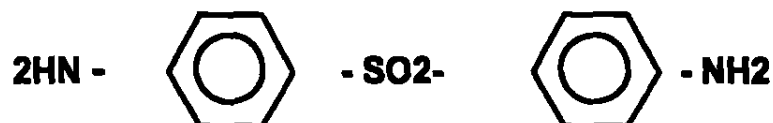
30

Acute brain stroke is the third cause of death, and the main cause of disability in world population. In view of the serious consequences that brain stroke means to the society under the terms of rehabilitation and medical care expenses, a new therapeutical agent, more efficient than the current was searched, synthesizing dapsone in as a new
35 neuroprotective compound.

DESCRIPTION

The invention herein, has as objective to develop a product for the therapeutic use in the treatment of acute brain stroke. This disease is amply distributed in the world population, with an incidence of 500,000 to 750,000 people affected a year, only in the United States of America, thus it was decided to look for other therapeutic alternatives that are more efficient than those currently used.

In the search of a new therapeutic agent, more efficient than the current, for the pharmacological treatment of brain stroke, dapsone was synthesized as a compound with the following formula:



The drug dapsone has not been produced in Mexico since the eighties, and its raw material is neither produced.

For such reasons, the work herein demonstrates, through an experimental model, and by means of a clinical controlled trial in patients with acute brain stroke, that dapsone is efficient to prevent the adverse consequences of the disease, when administered within the first twelve hours after the ischemic event.

The pharmacological tests were performed using the experimental model of acute brain stroke for permanent obstruction of the middle cerebral artery in rats, introducing a suture thread through the internal carotid artery of the animals (Example 1). The drug was also administered to patients with acute brain stroke, that attended the Emergency Services of the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suarez", in Mexico City (Example 2).

The results of the experiments with rats, demonstrate that dapsone (I) at a dose of 9.325 mg/kg, had an efficacy of 93%, while at a dose of 12.5 mg/kg was 91% efficient to reduce the volume of brain damage produced by the stroke in the experimental stroke model, provoked in rats.

The efficiency results in patients, demonstrated that dapsona to a dose of 200 mg. was capable of improving the neurological symptoms of patients in 67% in average.

The effective dose for dapsona, is 0.013 m.moles/kg.

5 No side effects were presented for the dose used.

Particularly, the following techniques are used:

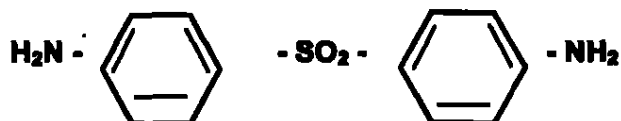
10 Synthesis of Dapsone

Dapsone may be synthesized by different routes, but the following synthesis is offered as an example. The synthesis was performed in two steps:

15 1.- 60 g of acetanilide were placed in an Erlenmeyer flask, and were slowly heated until all the solid material was melted. The resulted viscous liquid was cooled using an ice bath, leaving a solid material in the bottom of the flask. 165 ml of chlorosulfonic acid was added, without removing the ice. Later, the flask was removed from ice, carefully agitated and reaction was performed during 10 minutes, at the end of which the mixture of the reaction
20 was heated again, until the total solubilization of the remaining acetanilide, letting it react again for 10 minutes more. The product was cooled and carefully poured in a container with ice and water, the precipitate was filtered and washed with cold water. The precipitate was collected, dissolved in chloroform and extracted three times with water, collecting the chloroformic phase, which was placed on an ice bath, precipitating the purified tionile
25 chloride (reported melting point of the intermediary product: 149°C).

2.- 123.6 ml. of anhydrous nitrobenzene were placed in a reaction container, 89.2 g of aluminum chloride were added and slowly heated; to the hot mixture 41.3 g of tionile chloride were added, heating the reaction mixture to a temperature of 140-145°C, and
30 slowly added 13 g of acetanilide, keeping the reaction temperature during two hours. At the end of this period, the raw reaction material was poured in 104 ml of acidified water with hydrochloric acid; precipitating a dark colored product, which was re-crystallized with diluted acetic acid. After the re-crystallization and filtration, the solid material was refluxed with hydrochloric acid 5N during 30 minutes, later the reaction mixture was neutralized,
35 precipitating white crystals (raw DDS), that were re-crystallized with ethanol.

Dapsone Synthesis



Acetanilide

+

p- chlorosulfonic acid

Reaction for 10 minutes



Pour in cold water

Purification

Tionile Chloride (Intermediate product)

+

Nitrobenzene and Acetanilide

AlCl_3



2 h

Diacetildapsone



Diluted acetic acid

HCL reflux

Purification

DAPSONE (DDS)

CHEMICAL CHARACTERIZATION OF THE SYNTHESIZED COMPOUND

To determine the authenticity of the synthesized compounds, the melting point of them was measured, resulting of 151-153°C for the reaction intermediate tionile chloride and 172-175°C for DDS.

The melting points reported for these compounds are 149°C, 175-176°C for the intermediate and the DDS, respectively.

Preferential Mode to perform the Invention

Example 1.- Evaluation of neuroprotective effect of dapsone in the acute brain stroke,
5 induced by the occlusion of the middle cerebral artery of the rat.

Dapsone was evaluated as neuroprotector in the brain stroke model produced by occlusion of the middle cerebral artery. The drug was suspended in a suitable vehicle.

10 3 groups of 5 animals each were treated with: Saline Isotonic solution (SSI, control group), Dapsone (12.5 mg/kg) and Dapsone (9.375 mg/kg) injected by intraperitoneal route, 30 minutes after the occlusion of the middle cerebral artery, as described below.

The permanent selective brain ischemic was produced in the animals through introducing a
15 suture thread intraluminal through the carotid artery. All animals received continuous anesthesia during the surgical procedure with halotane 1.5%, through a face mask. Animals were placed in dorsal decubitus position, fixed and shaved in the anterior cervical region to make an incision in the middle line from the sternum towards the region of the sternohioid muscle, to its side rim, identifying in this side the middle rim of the
20 sternocleidomastoid and the superficial cervical aponeurosis in its deep leaf, same that was cut to leave exposed the common carotid blow and inside the caudal belly of the digastric. A cutting dissection of the common carotid was performed, until the hypoglossal loop. The carotid bifurcation was identified, external carotid and its occipital and thyroid branches, the two latter were joined with mono-filament of 8-0 as well as with electro-
25 coagulation for its later cut. The internal carotid was dissected in a length of approximately 5 mm and at that time the pterigo-palatine artery was identified. A microclip was placed or it was joined with mono-filament 6-0. Once the flux was stopped through these artery affluent, the mono-filament nylon 3-0 was introduced towards the internal carotid artery, through the stub of the external carotid artery, for a length of 17 mm as of the bifurcation.
30 The wound was closed, and the animal was left to recover, with water and food *ad libitum*. In all cases, ischemia was verified by macroscopic observation and for the position of the thread.

Evaluation of the neuroprotective effect of dapsone in rats.

35 During the 96 hours after the ischemic procedure, the animals were neurologically

evaluated using a functional scale, each 24 hours. This scale establishes rates from 0 to 5, according to the seriousness of the signs that the animal presents: 0 = without neurological alteration; 1 = difficulty to totally extend the anterior extremity; 2 = circular movement towards the right; 3 = falls to the right; 4 = animal does not walk spontaneously and has a consciousness depressed level; 5 = death.

Determination of the tissue volume of damage

At the end of the 96 hours of observation, animals were sacrificed with an overdose of sodium pentobarbital by intraperitoneal route, and their brains were extracted by craniectomy. Once extracted, the brains were fixed with anhydrous alcohol during two weeks. The usual histological process was performed, as well as sections of 10 μm , storing a section each 200 μm . The latter were stained with the hematoxiline-eosine technique. All sections were observed by a pathologist, who was not aware of the treatment group, to determine, macro and microscopically, the ischemic zones.

The area of each tissue section was determined using a digital analysis system and a photographic amplifier. In all cases an amplification 1:10 was performed. Each section was assessed for 3 determinations: A) total area, including ventriculus B) Ventricular area C) Ischemic area, according to the pathologist's review. To determine the lesion volume the following formula was used:

$$V = \frac{P (0.2\text{mm})}{10}$$

Where P is the sum of areas (in mm^2), 0.2 mm is the fixed length between each section and the division between 10 is due to the amplification of each cut for volume measurement. Applying the formula, three different volumes were obtained: Total, ventricular and ischemic. The ventricular volume was subtracted from the total volume, to obtain the brain parenchyma. The latter was used as reference, to obtain the lesion percentage, using the ischemic volume.

Example 2. Evaluation of the neuroprotective effect of dapsons in patients with acute brain stroke.

This study evaluated the neuroprotector effect of dapsons in patients that, having suffered an acute brain stroke for thrombo-embolism, were admitted to the Emergency Services of the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suárez". Dapsons

was administered in a single dose of 200 mg. in suspension, orally. The suspension is kept stable in refrigeration at 4°C, for up to one month.

Dapsone was administered blinded to 15 patients, while other 15 patients were administered with an anti-acid suspension, as a placebo medication. Patients were randomly allocated into one of the treatment groups, using random numbers, generated by a pocket calculator. Both medications were administered during the first twelve hours after the brain stroke. As result of these procedures, the clinical trial was randomized, double-blind and placebo-controlled.

10

The evaluation of clinical signs and symptoms was performed in blind by an expert neurologist, with the NIH scale, that quantifies the intensity of disabilities caused by the brain stroke. Said scale was applied at the time the patient entered the study (day zero) and 2, 6 and 30 days after the brain stroke. A stroke is considered as moderately severe or severe, when the NIH rated a value higher than seven.

15

Statistical Analysis

Dapsone doses were used in the range of 1 to 12.5 mg/kg, orally in case of patients, or intraperitoneal in case of the rats.

20

For the neurological scale and percentage of the lesion volume in rats, the statistical significance was determined with the Kruskal-Wallis test, followed by the U test of Mann-Whitney.

The NIH scale results in the two groups of patients were statistically analyzed with analysis of variance analysis (ANOVA) using as co-variables the NIH scale at the admittance day (day zero), as well as the gender, age, blood pressure and other important clinical variables for the patient's performance.

25

Values of ≤ 0.01 and 0.05 were taken, to determine the limit of statistical significance.

30

The results of the neurological evaluation in rats are shown in figure 1, where the scores of the neurological test as a function of time can be observed, after producing the stroke in the rats. The results are expressed as the average of 4 independent experiments. D = Dapsone (9.375 and 12.5 refers to the dose in mg/kg, ip), * $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test followed by Mann-Whitney test).

35

The data of the neurological test in rats showed that the animals treated with dapsone at the two doses employed, recovered better from the ischemic lesion, significantly, compared to the control group.

5

The results of lesion volume are presented in figure 2, showing the percentage of ischemic lesion, 96 hours after producing the stroke in rats. The results are expressed as the average $\pm$ standard error of 4 independent experiments. D= Dapsone (9.375 and 12.5 refers to the dose in mg/kg, ip), * $p < 0.05$ (Kruskal-Wallis test, followed by Mann-Whitney

10

test).
The data obtained show that dapsone protected in 93% at the dose of 9.375 mg/kg and 90% at the dose of 12.5 mg/kg, respectively, in comparison with the control group.

15

The results in patients with acute thrombo-embolic brain stroke, are shown in Figure 3, which presents the scores of the neurological scale (NIH) as a function of time (in days) after administering dapsone or the placebo. The results are expressed as the average of 15 patients per group $\pm$ the standard error. D=Dapsone, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Analysis of Variance test, with co-variables).

20

The results from patients treated with 200 mg of dapsone orally, show a significant clinical improvement. This improvement was in average 67%.

25

The evaluation of the neuroprotective effect of dapsone of the invention herein, may be summarized as follows:

A significant reduction in the severity of the neurological symptoms in rats, of 50% was observed, in comparison with the control group. Reductions of 93% and 90% in the lesion volume of these same animals was also observed.

30

Regarding the study in patients, the clinical improvement was in average 67%.

These results show that dapsone is more efficient than the currently existing drugs in the market for the treatment of acute brain stroke. This, with a preferred dose of dapsone in the range of 1 to 12.5 mg/kg, administered during the first 12 hours of the acute brain stroke,

35

though dapsone may also be administered in repeated doses.

CLAIMS

After describing the invention, the therapeutic use of dapsone is considered a novelty, for the drug treatment of acute brain stroke, and therefore, all contained in the following clauses is claimed as property:

- 1) The use of dapsone to prepare a useful medication in the treatment as neuroprotector, in the treatment of acute brain stroke, characterized by applying a dose of 0.004-0.051 m mol/kg of Dapsone.
- 2) The use of dapsone, according to claim 1), in a dose of 0.004-0.051 m.mol/kg with 67% efficiency.
- 3) The use of dapsone, according to claim 1), in the dose of 100 and 200 mg. orally.
- 4) The use of dapsone, according to claims above, where administration may be performed during the first twelve hours after the stroke.
- 5) The use of dapsone, according to claim 4), where the preferred administration may be repeated each 24 hours.

SUMMARY

The invention herein, has as objective demonstrating the use of dapsona as the first
efficient^{in the} treatment against the disabling consequences associated with brain stroke in
5 these patients. Dapsona was evaluated as a neuroprotector, in the model of brain stroke
produced by the occlusion of the middle cerebral artery in rats and in patients suffering
from an acute brain stroke by thrombo-embolism. In both studies, dapsona shown a
reduction of 70 and 90% of the disabling consequences after ischemic stroke.

Handwritten signature

PCVEX 2004 / 000018

1/3

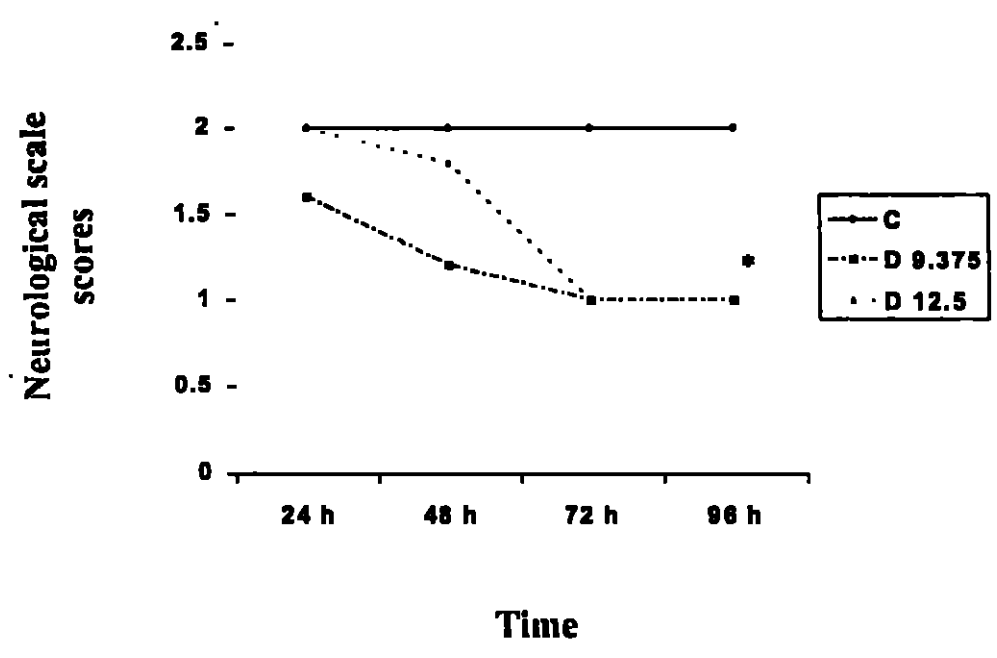


FIGURE 1

20

27

PCT/MX 2004 / 0 0 0 0 1 8

2/3

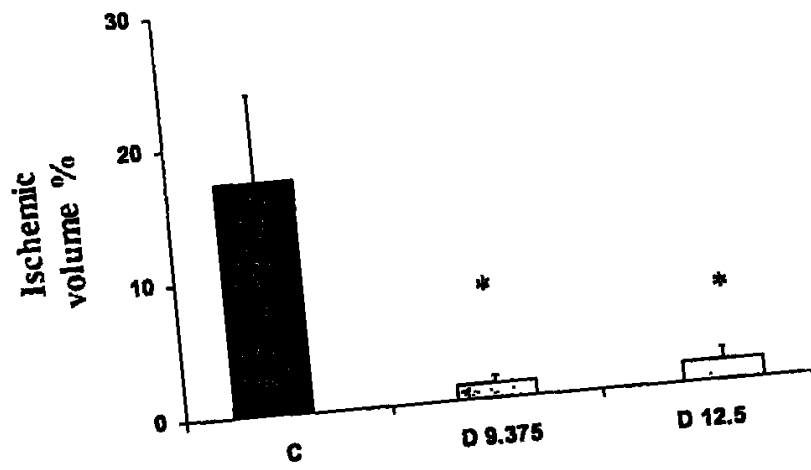


FIGURE 2

SP

PCTMIX 2004 / 0.00918

3/3

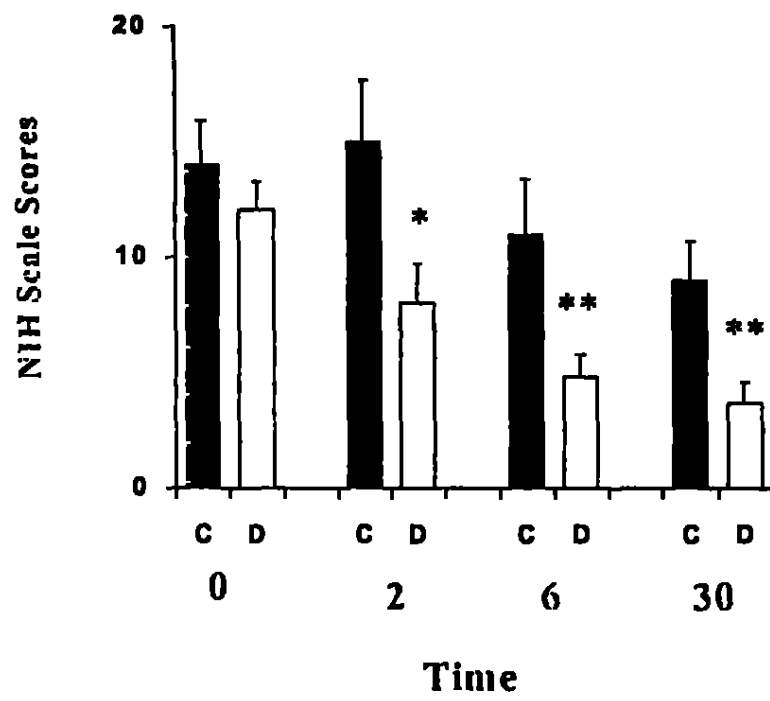


FIGURE 3

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
APPLICATION AS PUBLISHED OR REPUBLISHED**

To:

PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

Date of mailing (*day/month/year*)
06 May 2005 (06.05.2005)

Applicant's or agent's file reference

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/MX2004/000018

International filing date (*day/month/year*)
16 March 2004 (16.03.2004)

Priority date (*day/month/year*)
22 July 2003 (22.07.2003)

Applicant

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA et al

The International Bureau transmits herewith the following documents:



copy of the international application as published by the International Bureau on under
No. WO



copy of international application as republished by the International Bureau on 06 May 2005 (06.05.2005) under
No. WO 2005/007339

For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48)
or (88) (*as the case may be*) on the front page of the attached document.

2005 MAY 16 PM 12:24
CCT 403

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Simin Baharlou

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 71 30

**(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional**



(43) Fecha de publicación internacional
27 de Enero de 2005 (27.01.2005)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/007239 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61P 9/10

(21) Número de la solicitud Internacional:
PCT/MX2004/000018

(22) Fecha de presentación Internacional:
16 de Marzo de 2004 (16.03.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

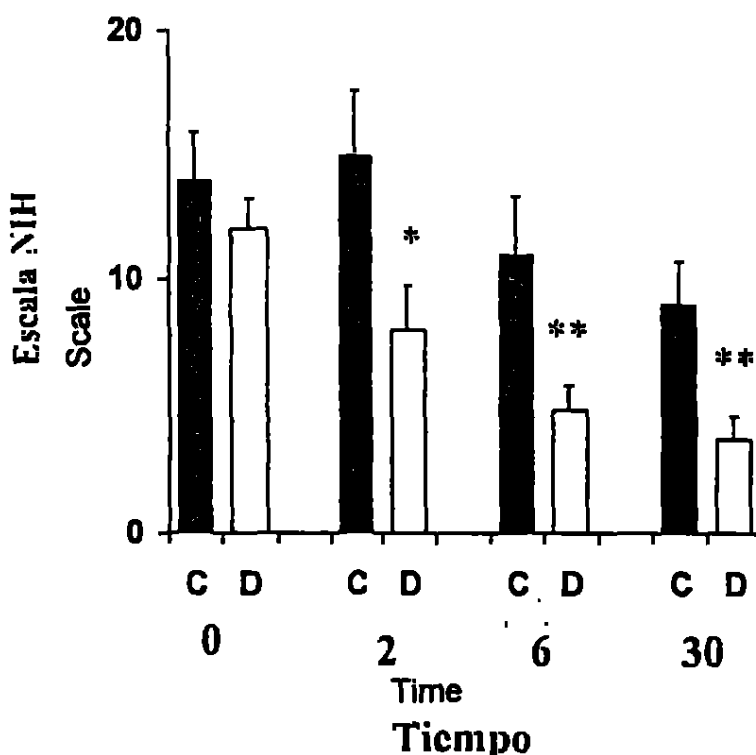
(30) Datos relativos a la prioridad:
PA/w/2003/006549
22 de Julio de 2003 (22.07.2003) MX

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA [MX/MX]: Prolongación Canal de Miramontes

(Continúa en la página siguiente)

(54) Title: USE OF DAPSONE AS A NEUROPROTECTOR IN CEREBRAL INFARCTION

(54) Título: USO DE LA DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL.



(57) Abstract: The invention relates to the use of dapsone as the first effective treatment against the disabling consequences associated with cerebral infarction in patients. Dapsone was evaluated as a neuroprotector in the cerebral infarction model produced by the occlusion of the middle cerebral artery in rats and in patients suffering from acute cerebral infarction caused by thromboembolism. In both studies, dapsone displayed a reduction of between 70 and 90 % in the adverse effects which occur as a consequence of the infarction.

(57) Resumen: La presente invención, tiene por objeto demostrar el uso de la dapsona como el primer tratamiento eficaz contra las consecuencias incapacitantes asociadas con el infarto cerebral en estos pacientes. La dapsona fue evaluada como neuroprotector, en el modelo de infarto cerebral producido por la oclusión de la arteria cerebral media en el las ratas y en pacientes que sufrieron un infarto cerebral agudo por trombo-embolismo. En ambos estudios la dapsona demostró una reducción de

entre 70 y 90% de las consecuencias adversas que se presentan como consecuencia del infarto.

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

[Recibidas por la Oficina Internacional el 20 de agosto de 2004 (20.08.2004):
reivindicaciones 1 a 5, reemplazadas por las reivindicaciones modificadas 1 a 4]

Habiendo descrito el invento, se considera como una novedad el uso de la
dapsona para el tratamiento del infarto cerebral agudo y por lo tanto se reclama
10 como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:

1) El uso de la dapsona para preparar un medicamento para el tratamiento del
infarto cerebral.

15 2) El uso de la dapsona, de conformidad con la reivindicación 1, en donde el
medicamento es de administración oral.

3) El uso de la dapsona, de conformidad con la reivindicación 2, en donde el
medicamento de administración oral es una suspensión.

20

4) El uso de la dapsona, de conformidad con la reivindicación 3, en donde la
suspensión contiene 200 mg. de dapsona.

PATENT COOPERATION TREATY

100353

33

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PEREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 38
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de
Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

OCT 26 11 48 AM '05
002938NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(PCT Rule 71.1)Date of mailing
(day/month/year)

08.10.2005

Applicant's or agent's file reference
xxx

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/MX2004/000018International filing date (day/month/year)
18.03.2004Priority date (day/month/year)
22.07.2003

Applicant

UNIVERSIDAD AUT NOMA METROPOLITANA

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/801).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:

European Patent Office - P.B. 5518 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cherqui, E

Tel. +31 70 340-2849



PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference xxx	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/16	
International application No. PCT/MX2004/000018	International filing date (day/month/year) 18.03.2004	Priority date (day/month/year) 22.07.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61P9/10		
Applicant UNIVERSIDAD AUT NOMA METROPOLITANA		
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 36 and transmitted to the applicant according to Article 38. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☒ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of 1 sheets, as follows: ☒ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in Item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).		
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☒ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 29.03.2005	Date of completion of this report 08.10.2005	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.O. 5816 Patentplan 2 NL-6200 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax +31 70 340 - 3016	Authorized Officer A. Jakobs Telephone No. +31 70 340-2817 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/MX2004/000018

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-8 as originally filed

Claims, Numbers

1-4 received on 29.03.2005 with letter of 29.03.2005

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
 - ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (specify):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (specify):

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/MX2004/000018

Box No. V Reasoned statement under Article 38(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-4
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-4
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	see separate sheet
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and/or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

Re Item V.

1. The following documents are referred to in this communication:

- D1 : SANTAMARÍA A ET AL: "Neuroprotective effect of dapsone against quinolinate- and kainate-induced striatal neurotoxicities in rats." PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY, DEC 1997, vol. 81, no. 6, December 1997 (1997-12), pages 271-275, XP008030776 ISSN: 0901-9928**
- D2 : RODRIGUEZ ERIKA ET AL: "Dapsone prevents morphological lesions and lipid peroxidation induced by quinolinic acid in rat corpus striatum" TOXICOLOGY, vol. 139, no. 1-2, 29 November 1999 (1999-11-29), pages 111-118, XP001191132 ISSN: 0300-483X**
- D3 : BENICE A K ET AL: "Dapsone analogs as potential polyamine binding site modulators of the N-methyl-D-aspartate receptor complex" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 2000 UNITED STATES, vol. 51, no. 4, 2000, pages 268-272, XP008030778 ISSN: 0272-4391**
- D4 : DATABASE MEDLINE [Online] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (NLM), BETHESDA, MD, US; 1998, PRASS K ET AL: "Glutamate antagonists in therapy of stroke." XP002281066 Database accession no. NLM12671283**
- D5 : ALTAGRACIA, M. ET AL: "Dapsone administration prevents quinolinate-induced neurotoxicity in rats" PROCEEDINGS OF THE WESTERN PHARMACOLOGY SOCIETY , 37, 63 CODEN: PWPSA8; ISSN: 0083-8969, 1994, XP008030772**

2. CLAIMS 1-4

- 2.1 The present application does meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-4 is new in the sense of Article 33(2) PCT.**
- 2.2. The present application does meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject matter of claim 1 does involve an inventive step in the sense of Article 33(3)PCT.**

2.3. Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art to the subject matter of claims 1-4 discloses (see the passages cited in the search report) Dapsone analogs as potential polyamine binding site modulators of the N-methyl-D-aspartate receptor complex, and that overactivation of NMDA receptors leads to Ca^{++} accumulation, resulting in hyperexcitability and excitotoxicity in neurons: the hyperexcitability associated with NMDA receptors has been linked to a number of disease states including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and depression. In addition this hyperexcitability appears to play a major role in cell death and neurodegeneration associated with hypoxia-reperfusion injury, head trauma, epilepsy, and alcoholism.

2.4. The subject-matter of claims 1-4 differs from the disclosure of D1 in that (see the abstract, discussion): Stroke is treated and not Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, depression, cell death and neurodegeneration associated with hypoxia-reperfusion injury, head trauma, epilepsy, and alcoholism. D1 further discloses that Dapsone does not attenuate NMDA receptor channel opening by interacting at the polyamine site and that one of the dapsone metabolites rather than dapsone itself may be the active species responsible for attenuating NMDA receptor-induced neurotoxicity. D1 teaches rather away from the use of dapsone itself for and focuses on the design and development of agents of this structural class that may have therapeutic potential for the treatment of a number of NMDA-mediated pathologies. NMDA-mediated pathologies cited herein do not include stroke and there is no pointer in D1 that stroke could be treated with Dapsone.

2.5. D2 discloses that Dapsone itself prevents morphological lesions and lipid peroxidation induced by quinolinic acid in rat corpus striatum and Dapsone is a potential neuroprotectant against glutamate receptor agonists: This study demonstrates the ability of dapsone to prevent the neuronal damage associated with the excitatory action of quinolinate (a model for Huntington's disease) via overactivation of NMDA receptors, and provide evidences to support the hypothesis that this drug is acting against the pattern of toxicity elicited by agonists of glutamate receptors. The data presented suggest the therapeutic use of Dapsone in some neurological alterations like AIDS-dementia, convulsions, but not stroke and further

states that its potential clinical use still remains to be tested in further studies.

3. INDUSTRIAL APPLICABILITY

For the assessment of the present claims 1-5 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

CLAIMS

After describing the invention, the use of dapsone is considered a novelty, for the treatment of acute brain stroke and therefore, all contained in the following clauses is claimed as a property:

10

1) Use of dapsone to prepare a medicament for the treatment of acute brain stroke.

15

2) The use of dapsone, according to claim 1, wherein the medicament is for oral administration.

3) The use of dapsone, according to claim 2, wherein the medicament for oral administration is a suspension.

20

4) The use of dapsone, according to claim 3, wherein the suspension contains 200 mg. of dapsone.

AMENDED SHEET

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

Remitente:

OFICINA ENCARGADA DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

A:

PEREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 38
Colonia ExHacienda de San Juan de
Dios
Méjico D.F., C.P. 14387
MEJICO .

PCT

NOTIFICACION DE TRANSMISION DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(Regla 71.1 PCT)

Fecha de envío
(Día/Mes/Año)

06.10.2005

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado

xxx

COMUNICACIÓN IMPORTANTE

No. de Solicitud Internacional

Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año)

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

PCT/MX2004/000018

16.03.2004

22.07.2003

Solicitante

UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

1. Se comunica al solicitante que la oficina encargada del examen preliminar internacional le envía con el presente el informe de examen preliminar internacional, elaborado para la solicitud internacional, en caso dado con los anexos correspondientes.

2. Una copia del informe, en caso dado con los anexos correspondientes, se hace llegar a la Oficina Internacional para su envío posterior a todas las oficinas seleccionadas.

3. A solicitud de una oficina seleccionada, la Oficina Internacional preparará una traducción del informe (pero no de los anexos) al inglés y la remitirá a esta oficina.

4. RECORDATORIO

Para ingresar en la fase nacional el solicitante, dentro de los 30 meses a partir de la fecha de prioridad (o en algunas oficinas incluso después), tiene que realizar ante cada oficina seleccionada ciertos actos (entrega de traducciones y desembolso de honorarios nacionales) (Artículo 39 (1)) (véase también la información remitida por la Oficina Internacional en el Formulario PCT/IB/301).

Si se tiene que enviar a una oficina seleccionada una traducción de la solicitud internacional, entonces esta traducción tiene que incluir traducciones de todos los anexos al informe de examen preliminar internacional. Es obligación del solicitante elaborar dichas traducciones y hacerlas llegar directamente a las oficinas seleccionadas respectivas.

Mayores detalles en cuanto a los plazos normativos y los requisitos de las oficinas seleccionadas se desprenden del Volumen II de la guía PCT para solicitantes.

Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional:

Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos
Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340 – 3016

Funcionario Autorizado

Cherqui, E
Teléfono No. +31 70 340-2643

Formulario PCT/IPEA/416 (Enero 2004)

42

**TRATADO S BRE C OPERACIÓN INTERNACIONAL
EN MATERIA DE PATENTES**

PCT

**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(Artículo 36 y Regla 70 PCT)**

No. de Expediente del Solicitante o Apoderado XXX	PROCEDIMIENTO POSTERIOR Véase Formulario PCT/IPEA/418	
No. Solicitud Internacional PCT/MX2004/000018	Fecha Internacional de Presentación (día/mes/año) 16.03.2004	Fecha de Prioridad (día/mes/año) 22.07.2003
Clasificación Internacional de Patente (IPC) o Clasificación Nacional e IPC A61P 9/10		
Solicitante UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA		

1. Este informe de examen preliminar internacional fue elaborado por la Oficina Encargada del Examen Preliminar Internacional y se envía al solicitante según Artículo 36. 2. Este INFORME comprende un total de <u>6</u> hojas, incluyendo esta portada 3. Este INFORME también viene acompañado de ANEXOS que comprenden: a. ☒ (enviados al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de 1 hoja, como sigue: ☒ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido corregidas y son la base para este informe y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver regla 70.16 y Sección 807 de las Instrucciones Administrativas) ☐ hojas que sustituyen hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera contienen una corrección que va más allá de lo divulgado en la solicitud internacional como se presentó, según se indica en el ítem 4 de la casilla I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviados solamente a la Oficina Internacional) un total de (indique tipo y número de portador(es) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de una secuencia y/o tablas relacionadas con el mismo, solo en forma legible por computador, como se indica en la casilla suplementaria Relacionada con el Listado de la Secuencia (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																									
4. Este informe contiene datos con respecto a los siguientes puntos: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒</td> <td style="width: 20%;">Casilla No. I</td> <td>Base del Informe</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. II</td> <td>Prioridad</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. III</td> <td>Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. IV</td> <td>Uniformidad deficiente de la invención</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. V</td> <td>Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración</td> </tr> <tr> <td>☒</td> <td>Casilla No. VI</td> <td>Ciertos documentos enumerados</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VII</td> <td>Ciertas deficiencias del registro internacional</td> </tr> <tr> <td>☐</td> <td>Casilla No. VIII</td> <td>Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional</td> </tr> </table>		☒	Casilla No. I	Base del Informe	☐	Casilla No. II	Prioridad	☐	Casilla No. III	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial	☐	Casilla No. IV	Uniformidad deficiente de la invención	☒	Casilla No. V	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos enumerados	☐	Casilla No. VII	Ciertas deficiencias del registro internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Base del Informe																							
☐	Casilla No. II	Prioridad																							
☐	Casilla No. III	Sin elaboración de un dictamen sobre novedad, actividad inventiva y posibilidad de aplicación industrial																							
☐	Casilla No. IV	Uniformidad deficiente de la invención																							
☒	Casilla No. V	Declaración justificada según Artículo 35(2) con respecto a la novedad, la actividad inventiva y la posibilidad de aplicación industrial; documentos y explicaciones que sustentan esta declaración																							
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos enumerados																							
☐	Casilla No. VII	Ciertas deficiencias del registro internacional																							
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones relacionadas con la solicitud internacional																							

Fecha de presentación de la petición 29.03.2005	Fecha de la preparación de este informe 06.10.2005
Nombre y dirección postal de la autoridad que realiza el examen preliminar internacional: Oficina Europea de Patentes – P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk – Países Bajos Tel. +31 70 340 – 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 – 3018	Funcionario Autorizado A. Jakobs Teléfono No. +31 70 340-2617

Formulario PCT/IPEA/409 (hoja de portada) (Enero 2004)

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/MX2004/000018

Casilla No. I. Base para este informe.

1. Respecto al idioma, este informe se basa en la solicitud internacional en el idioma en el que fue presentada a menos que se indique lo contrario en este ítem.
 - ☐ Este informe se basa en traducciones del idioma original al siguiente idioma, el cual es el idioma de una traducción presentada con el propósito de:
 - ☐ la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ la publicación de la solicitud internacional (bajo la Regla 12.4)
 - ☐ el examen preliminar internacional (bajo las Reglas 55.2 y/o 55.3)
2. Respecto a los elementos* de la solicitud internacional, este informe se basa en *(hojas de reemplazo que han sido presentadas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el Artículo 14 se referencian en este informe como "presentadas originalmente" y no se anexan en este informe)*:

Descripción, páginas:

1 – 8 como se entregaron originalmente

Reivindicaciones, No.:

1 – 4 recibidas el 29.03.2005 con carta del 29.03.2005

Dibujos, Páginas:

1/3 – 3/3 como se entregaron originalmente

- ☐ un listado de la secuencia y/o cualquier tabla relacionada – ver casilla suplementaria para el listado de la secuencia
3. ☐ Las correcciones han resultado en la cancelación de:
 - ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):
 4. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las correcciones anexas a este informe y enumeradas debajo no hubieran sido hechas, ya que se ha considerado que van más allá de la divulgación como se presentó, como se indica en la casilla suplementaria (Regla 70.2(c)).
 - ☐ la descripción, páginas:
 - ☐ las reivindicaciones, Nos.
 - ☐ los dibujos, hojas/figuras
 - ☐ el listado de la secuencia (*especifique*):
 - ☐ cualquier tabla relacionada con el listado de la secuencia (*especifique*):
- * Si el ítem 4 aplica, alguna o todas estas hojas pueden ser marcadas "suprimida".

44

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
SOBRE PATENTABILIDAD**

No de Solicitud Internacional
PCT/MX2004/000018

Casilla No. V. Declaración justificada bajo el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, el nivel inventivo o la aplicabilidad industrial; las citas y explicaciones que sustentan dicha declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones	1 – 4
	No:	Reivindicaciones	
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones	1 – 4
	No:	Reivindicaciones	
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones	ver hoja aparte
	No:	Reivindicaciones	

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Ver hoja aparte

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

- Ciertos documentos publicados (Regla 70.10):
y/o
- Ciertas divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

ver hoja aparte

Re Item V

1. Se hace referencia a los siguientes documentos en esta comunicación:

- D1: SANTAMARIA, Y COLABORADORES: "Neuroprotective effect of dapsone against quinolinate- and kainate-induced striatal neurotoxicities in rats." PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY, DIC. 1997, vol.81, no. 6, diciembre 1997 (1997-12), páginas 271 – 275, XP0080300776 ISSN: 0901-9928.**
- D2: RODRIGUEZ ERIKA Y COLABORADORES: "Dapsone prevents morphological lesions and lipid peroxidation induced by quinolinic acid in rat corpus striatum" TOXICOLOGY, vol. 139, no. 1 – 2, 29 de noviembre de 1999 (1999-11-29), páginas 111 -118, XP001191132 ISSN: 0300-483X**
- D3: BENCE Y COLABORADORES: "Dapsone analogs as potencial polyamine binding site modulators of the N-methyl-D-aspartate receptor complex" DRUG DEVELOPMENT RESEARCH 200 UNITED STATES, vol. 51, no. 4, 2000, pages 268 – 272, XP008030778 ISSN: 0272-4391**
- D4: DATABASE MEDLINE [En línea] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE (nml), BETHESDA, MD, US; 1998, PRASS K Y COLABORADORES: "Glutamate antagonists in therapy of stroke" XP002281066 Database accession no. NLM 12671283.**
- D5: ALTAGRACIA M. Y COLABORADORES: "Dapsone administration prevents quinolinate-induced neurotoxicity in rats" PROCEEDINGS OF THE WESTERN PHARMACOLOGY SOCIETY, 37, 63 CODEN: PWPSA8; ISSN: 0083-8969, 1994, XP008030772**

2. RVS 1 – 4

- 2.1 La presente solicitud cumple los criterios del Artículo 33(1) del PCT, porque la materia de las reivindicaciones 1 – 4 es nueva en el sentido del Artículo 33(2) del PCT.**
- 2.2 La presente solicitud cumple los criterios del Artículo 33(1) del PCT , porque la materia de la reivindicación 1 involucra altura inventiva en el sentido del Artículo 33(3) del PCT.**

- 2.3 El documento D1, el cual se considera como que representa el estado del arte más relevante para la materia de las reivindicaciones 1 – 4 divulga (ver los pasajes citados en el informe de búsqueda) análogos de la Dapsona como moduladores potenciales del sitio de unión de la poliamina del complejo receptor del N-metil-D-aspartato, y la sobre activación de los receptores de NMDA lleva a la acumulación de Ca^{++} , lo que resulta en hiperexcitabilidad y excitotoxicidad en las neuronas: la hiperexcitabilidad asociada con los receptores de NMDA ha sido asociada a un número de estados de enfermedad incluyendo la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, y la depresión. Además, esta hiperexcitabilidad parece jugar un papel principal en la muerte celular y la neurodegeneración asociada con la lesión por hipoxia-reperfusión, trauma craneal, epilepsia, y alcoholismo.
- 2.4 La materia de las reivindicaciones 1 – 4 difiere de lo divulgado en D1 en que (ver el resumen, discusión): se trata la apoplejía y no la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de parkinson, la enfermedad de Huntington, depresión, muerte celular y neurodegeneración asociada con la lesión por hipoxia-reperfusión, trauma craneal, epilepsia, y alcoholismo. D1 divulga además que la Dapsona no atenúa la abertura del canal receptor de NMDA interactuando en el sitio de la poliamina y que uno de los metabolitos de la Dapsona en lugar de la Dapsona misma puede ser la especie activa responsable de atenuar la neurotoxicidad inducida por el receptor de NMDA. Las enseñanzas de D1 más bien se alejan del uso de la Dapsona misma y se enfoca en el diseño y desarrollo de agentes de esta clase estructural que pueden tener potencial terapéutico para el tratamiento de un número de patologías mediadas por el NMDA. Las patologías mediadas por el NMDA citadas allí no incluyen la apoplejía y no hay un indicio en D1 que la apoplejía pueda tratarse con Dapsona.
- 2.5 D2 divulga que la Dapsona misma previene las lesiones morfológicas y la peroxidación de los lípidos por el ácido quinolínic en el corpus striatum de la rata y la Dapsona es un neuroprotector potencial contra los agonistas del receptor de glutamato. Este estudio demuestra la habilidad de la Dapsona en prevenir el daño neuronal asociado con la acción excitatoria del quinolinato (un modelo para la enfermedad de Huntington) por medio de la sobreactivación de los receptores de NMDA, y proporciona evidencias que sustentan la hipótesis de que esta droga actúa contra el patrón de toxicidad obtenidos de los agonistas de los receptores de glutamato. Los datos presentados sugieren que el uso terapéutico de la Dapsona en algunas alteraciones neurológicas como la demencia por SIDA, convulsiones, pero no en la apoplejía y además

**INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(HOJA APARTE)**

Solicitud internacional No.

PCT/MX2004/000018

establece que su uso clínico potencial aun queda pendiente de ser probado en estudios posteriores

3. APLICABILIDAD INDUSTRIAL

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 1 – 5 sobre la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia de las reivindicaciones de uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones de un compuesto conocido por un primer uso en un tratamiento médico y el uso de tal compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento.

48

REIVINDICACIONES

Tras describir la invención, el uso de la Dapsona se considera una novedad, para el tratamiento de apoplejía cerebral aguda, todo lo contenido en las siguientes reivindicaciones se considera propietario:

1. El uso de dapsona para preparar un medicamento para el tratamiento de la apoplejía cerebral aguda.
2. El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el medicamento es para administración oral.
3. El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el medicamento para administración oral es una suspensión.
4. El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la suspensión contiene 200 mg. de dapsona.



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

SP

49.

INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

August 10, 2004.
PCT/MX2004/000018

PÉREZ SALAZAR, Sara agent of UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA and INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA "MANUEL VELASCO SUÁREZ", and RÍOS CASTAÑEDA, Luis Camilo, ALTAGRACIA MARTÍNEZ, Marina, NADER KAWACHI Juan and KRAVZOV JINICH, Jaime with address in Prolongación Canal de Miramontes 3855, Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios, Delegación Tlalpan, C.P. 14387, México, D.F.

We request modify all chapter claims, are based on article 19 of Patent Cooperation Treatment (PCT) because it is necessary.

Due to this, the new chapter claims will be the next:

CLAIMS

After describing the invention, the use of dapsone is considered a novelty, for the treatment of acute brain stroke and therefore, all contained in the following clauses is claimed as a property:

- 1) Use of dapsone to prepare a medicament for the treatment of acute brain stroke.
- 2) The use of dapsone, according to claim 1, wherein the medicament is for oral administration.

DEPARTAMENTO DE PROPIEDAD INTELECTUAL

Prolongación Canal de Miramontes 3855, esq. con calle Puente, 4º Piso, Ala Oriente, Col. Ex-Hacienda de San Juan de Dios, Delegación Tlalpan C.P. 14387, México, D.F., Tels. 54 83 41 83 y 54 83 41 94. Fax. 54 83 41 84, E-mail: pirint@correo.uam.mx



...servicio de patentes por la sede

- 5X 50
- 3) The use of dapsone, according to claim 2, wherein the medicament for oral administration is a suspension.
 - 4) The use of dapsone, according to claim 3, wherein the suspension contains 200 mg of dapsone.

Comments to the International Search Report of patent International Application PCT/ MX2004/000018.

The written opinion of the International Searching Authority is based on two main points:

- 1) Dapsone is a glutamate receptor antagonist (supported by references D1 and D2).
- 2) Glutamate receptor antagonists are neuroprotective in Stroke (supported by reference D4).

According to the reviewer, these two statements lead to the conclusion that dapsone is neuroprotective in Stroke. For that reason, the reviewer considered that the present application does not involve an inventive step.

However, statement 1) is not supported by data presented in references D1 and D2, as many other agents able to protect neuronal tissue against glutamate excitotoxicity are not glutamate antagonists, for example: Taurine, acting on GABA-A receptors (R1), Serofendic acid, acting on nitric oxide production (R2), and Estradiol, acting on estrogen receptors (R3), among many others. All of these agents are clearly inactive on glutamate receptors. Thus, Dapsone could exert the effects described in D1 and D2 by acting on one or more of the above mentioned processes and not on glutamate receptors as an antagonist.

In fact, the only report (D3) directly evaluating the possibility of dapsone being an antagonist of Glutamate receptors (reference D3), is negative. For some reason, the late report (D3) was disregarded by the reviewer.

JK 51

The more likely mechanisms of action of dapsone are: a) Antagonism on $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ or K^+ Channels, as the chemically related Zonisamide (R4), b) Agonism on GABA-A receptor, as the endogenous compound Taurine (R1), or c) Inhibition of the inflammatory response (R5), as dapsone is an anti-inflammatory drug. However, none of above mentioned mechanisms were tested in references D2 and D3, and it follows that the mechanism of action of Dapsone as a neuroprotective drug is not as an antagonist on glutamate receptors, and remains unknown.

In addition, statement 2) is also questionable, as all glutamate receptor antagonists tested to date have failed to show any neuroprotective efficacy in human clinical trials (R6). As stated in the Abstract of a recent review on the subject (R7): "The failure of these agents (*NMDA-type of glutamate receptor antagonists*) has been attributed to poor studies in animal models and to poorly designed clinical trials". Then, the plethora of experimental studies disclosed in reference D4 is of questionable reliability until at least one of those agents would produce significant efficacy in clinical trials with Stroke human patients.

As statements 1) and 2) are not sustained by current knowledge, it is concluded that the use of dapsone as a neuroprotective drug against Stroke involves an inventive step.

REFERENCES

- (R1) Louzada PR, Lima AC, Mendonca-Silva DL, Noel F, De Mello FG, Ferreira ST., Taurine prevents the neurotoxicity of beta-amyloid and glutamate receptor agonists: activation of GABA receptors and possible implications for Alzheimer's disease and other neurological disorders, *FASEB Journal* 18:511-8 (2004).
- (R2) Akaike A, Katsuki H, Kume T., Pharmacological and physiological properties of serofendic acid, a novel neuroprotective substance isolated from fetal calf serum, *Life Sciences* 74:263-9 (2003).

53 52

(R3) Hilton GD, Ndubuizu AN, McCarthy MM., Neuroprotective effects of estradiol in newborn female rat hippocampus, *Developmental Brain Research* 150:191-8 (2004).

(R4) Zhu G, Okada M, Murakami T, Kawata Y, Kamata A, Kaneko S., Interaction between carbamazepine, zonisamide and voltage-sensitive Ca^{2+} channel on acetylcholine release in rat frontal cortex, *Epilepsy Research* 49:49-60 (2002).

(R5) Gobbo OL, O'Mara SM., Post-treatment, but not pre-treatment, with the selective cyclooxygenase-2 inhibitor celecoxib markedly enhances functional recovery from kainic acid-induced neurodegeneration, *Neuroscience*, 125:317-27 (2004).

(R6) Muir KW, Lees KR., Excitatory amino acid antagonists for acute stroke, *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD001244, (2003).

(R7) Ikonomidou C, Turski L., Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury, *Lancet Neurology* 1:383-6 (2002).



PÉREZ SALAZAR SARA
Agent of UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA and INSTITUTO
NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA "MANUEL VELASCO
SUÁREZ"

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

004 SEP 20 PM 2:28

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

To:

PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 September 2004 (02.09.2004)	
Applicant's or agent's file reference	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/MX2004/000018	International filing date (day/month/year) 16 March 2004 (16.03.2004)
Applicant UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA	
1. ☐ REPLY DUE within _____ months/days from the above date of mailing ☐ NO REPLY DUE, however, see below ☒ IMPORTANT COMMUNICATION ☐ INFORMATION ONLY 2. COMMUNICATION:	
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer SUAREZ Javier (Fax 338-71-30) Telephone No. (41-22) 338.80.58

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE (OMPI)

PCT

(Patent Cooperation Treaty)

34, chemin des Colombettes - 1211 Geneva 20 - Switzerland

Tel (41-22) 338 9111 - Telex 412 912 ompi ch

PCT Facsimile (41-22) 338.71.30

Facsimile/Télécopie

Date : 30 August 2004 (30.08.2004) Fax: 015 548 341 84

To : PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

File Reference:

From : PT 09

Telephone: (41-22) 338 8058

Email address: javier.suarez@wipo.int

Concerns: PCT/MX2004/000018

Number of pages including cover sheet : 1

Dear : Sir/Madam

The International Bureau acknowledges receipt on 20 August 2004 (20.08.2004) of a set of purported amendments to the claims under PCT Article 19, and what appears to be comments on the Written Opinion of the International Search Report (ISR).

If applicant wishes to file amendments to the claims under PCT Article 19, and / or comments on the Written Opinion of the International Search Report (ISR), a clear indication must be provided and separate sheets filed for each item.

Please be advised that neither the amendments to the claims under PCT Article 19, nor the purported comments on the Written Opinion of the International Search Report (ISR) have been recorded yet. Upon receipt of clarification on the subject, the International Bureau shall record it.

With best regards,

Javier Suárez
PCT Examination Section

Fax: (41-22) 338.71.30

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

2004: SEP **PCT** 2: 28COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLE

To:

PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

Date of mailing (day/month/year) 02 September 2004 (02.09.2004)	
Applicant's or agent's file reference	REPLY DUE see paragraph 1 below
International application No. PCT/MX2004/000018	International filing date (day/month/year) 16 March 2004 (16.03.2004)
Applicant UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA	

1. ☐ REPLY DUE within _____ months/days from the above date of mailing
☐ NO REPLY DUE, however, see below
☒ IMPORTANT COMMUNICATION
☐ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer SUAREZ Javier (Fax 338-71-30) Telephone No. (41-22) 338.80.58
--	--

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE (OMPI)

PCT

(Patent Cooperation Treaty)

34, chemin des Colombettes - 1211 Geneva 20 - Switzerland

Tel (41-22) 338 9111 - Telex 412 912 ompi ch

PCT Facsimile (41-22) 338.71.30

Facsimile/Télécopie

Date : 30 August 2004 (30.08.2004) Fax: 015 548 341 84

To : PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F., C.P. 14387.
MEXIQUE

File Reference:

From : PT 09

Telephone: (41-22) 338 8058

Email address: javier.suarez@wipo.int

Concerns: PCT/MX2004/000018

Number of pages including cover sheet : 1

Dear : Sir/Madam

The International Bureau acknowledges receipt on 20 August 2004 (20.08.2004) of a set of purported amendments to the claims under PCT Article 19, and what appears to be comments on the Written Opinion of the International Search Report (ISR).

If applicant wishes to file amendments to the claims under PCT Article 19, and / or comments on the Written Opinion of the International Search Report (ISR), a clear indication must be provided and separate sheets filed for each item.

Please be advised that neither the amendments to the claims under PCT Article 19, nor the purported comments on the Written Opinion of the International Search Report (ISR) have been recorded yet. Upon receipt of clarification on the subject, the International Bureau shall record it.

With best regards,

Javier Suárez
PCT Examination Section

Fax: (41-22) 338.71.30

57

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

PEREZ SALAZAR, Sara
Prolongacion Canal de Miramontes 38
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de
Dios
México, D.F., C.P. 14367
MEXIQUE

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH
NO OTHER FORM IS APPLICABLEDate of mailing
(day/month/year) 04-10-2005

Applicant's or agent's file reference

XXX

REPLY DUE

See paragraph 1 below

International application No.

PCT/MX2004/000018

International filing date (day/month/year)

16/09/2004

Applicant

UNIVERSIDAD AUT NOMA METROPOLITANA

1. ☐ REPLY DUE within _____, months/days from the above date of mailing☒ NO REPLY DUE

2. COMMUNICATION:

IN REPLY OF YOUR LETTER FROM 07.09.2005, WE INFORM YOU THAT WE RECEIVED YOUR DEMAND AND WE ARE
SENDING YOU A COPY OF THE IPEA FORM 402, YOUR FILE IS ALREADY WITH THE EXAMINER AND SOON YOU WILL
BE RECEIVING YOUR IPRP.

Name and mailing address of the IPBA/



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3816

Authorized officer

Cardenas, Claudette



PATENT COOPERATION TREATY

copy!

PCT

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

PEREZ SALAZAR, Sara
Prolongacion Canal de Miramontes 36
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de
Dios
México, D.F., C.P. 14387
MEXIQUE

NOTIFICATION OF RECEIPT
OF DEMAND BY COMPETENT INTERNATIONAL
PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY(PCT Rules 39.3(e) and 61.1(b), first sentence
and Administrative Instructions, Section 601(a))Date of mailing
(day/month/year) 15-04-2005

Applicant's or agent's file reference

XXXX

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/MX2004/000018

International filing date (day/month/year)

16/03/2004

Priority date (day/month/year)

22/07/2003

Applicant

UNIVERSIDAD AUT NOMA METROPOLITANA

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority considers the following date as the date of receipt of the demand for international preliminary examination of the international application:

29/03/2005

2. This date of receipt is:

- ☒ the actual date of receipt of the demand by this Authority (Rule 61.1(b)).
☐ the actual date of receipt of the demand on behalf of this Authority (Rule 39.3(e)).
☐ the date on which this Authority has, in response to the invitation to correct defects in the demand (Form PCT/IEPA/004), received the required corrections.

3. ☒ **ATTENTION:** That date of receipt is after the expiration of 19 months from the priority date. Consequently, in respect of some Offices, the demand does not have the effect of postponing the entry into the national phase until 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) and the date for entry into the national phase must therefore be performed within 30 months from the priority date (or later in some Offices). However, in respect of some other Offices, the time limit of 30 months (or later) may nevertheless apply. See the Annex to Form PCT/IE/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

- ☐ (If applicable) This notification confirms the information given by telephone, facsimile transmission or in person

4. Only where paragraph 3 applies, a copy of this notification has been sent to the International Bureau.

Name and mailing address of the IEPA/



European Patent Office, P.O. 5018 Patentan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Netherlands
Tel: (+31-70) 340-2040
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

GARDENAS C E

Tel. (+31-70) 340-2370

(12/04/2005)

Form PCT/IEPA/001 (April 2002; reprint January 2004)



PCT

PETITORIO

El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso de la Oficina receptora únicamente

PCT/MX 2004 / 0 0 0 0 1 8

Solicitud internacional N°

1 6 MAR. 2004

Fecha de presentación internacional

SOLICITUD INTERNACIONAL P.C.T. R.O.MX

Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud internacional PCT"

Referencia al expediente del solicitante o del mandatario (si se desea) (como máximo, 12 caracteres)

Recuadro N° I TÍTULO DE LA INVENCIÓN

USO DE LA DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL

Recuadro N° II SOLICITANTE

☐ Esta persona también es inventor.

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F. C.P. 14387
MX

N° de teléfono

015 54834193 y 94

N° de facsímil

015 54834184

N° de teleimpresora

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

MX

Estado de domicilio (nombre del Estado):

MX

Esta persona es solicitante para:

☐ todos los Estados designados

☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América

☐ los Estados Unidos de América únicamente

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

Recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.)

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
MANUEL VELASCO SUÁREZ
Insurgentes Sur 3877, Colonia Fama
México, D.F. C.P. 14269
MX

Esta persona es:

☒ solicitante únicamente

☐ solicitante e inventor

☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.)

N° de registro del solicitante en la Oficina

Estado de nacionalidad (nombre del Estado):

MX

Estado de domicilio (nombre del Estado):

MX

Esta persona es solicitante para:

☐ todos los Estados designados

☒ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América

☐ los Estados Unidos de América únicamente

☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de continuación.

Recuadro N° IV MANDATARIO O REPRESENTANTE COMÚN; O DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA

La persona abajo identificada se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:

☒ mandatario

☐ representante común

Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país.)

PÉREZ SALAZAR, Sara
Prolongación Canal de Miramontes 3855
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios
México, D.F. C.P. 14387
MX

N° de teléfono

015 54834193 y 94

N° de facsímil

015 54834184

N° de teleimpresora

N° de registro del mandatario en la Oficina

☐ Dirección para la correspondencia: márquese esta casilla cuando no se nombra/se haya nombrado ningún mandatario o representante común y el espacio de arriba se utilice en su lugar para indicar una dirección especial a la que deba enviarse la correspondencia.

PCT/MX 2004 / 0 0 0 0 1 8

Hoja N° 2....

Continuación del recuadro N° III OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)	
<i>Si no se ha de utilizar ninguno de estos subrecuadros, esta hoja no debe ser incluida en el portafolio.</i>	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) RÍOS CASTAÑEDA, Luis Camilo Periférico Sur 7860, Edificio 6-102 Colonia Ex-Hacienda de Coapa México, D.F. C.P. 14330 MX	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) ALTAGRACIA MARTÍNEZ, Marina Calzada del Hueso 160-161-A, Condominio Fuentes de Coyoacán, Colonia Ex-Hacienda de Coapa México, D.F. C.P. 04850 MX	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) NADER KAWACHI, Juan Puente de Piedra 150-401, Torre II Colonia Toriello Guerra México, D.F. C.P. 14050 MX	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
Nombre y dirección: (apellido seguido del nombre; si se trata de una persona jurídica, la designación oficial completa. En la dirección deben figurar el código postal y el nombre del país. El país de la dirección indicada en este recuadro es el Estado de domicilio del solicitante si no se indica más abajo el Estado de domicilio.) KRAVZOV JINICH, Jaime Textitlan 21, Casa 11 Colonia Santa Úrsula Xitla México, D.F. C.P. 14220 MX	Esta persona es: ☐ solicitante únicamente ☒ solicitante e inventor ☐ inventor únicamente (si se marca esta casilla, no se debe rellenar lo que sigue.) N° de registro del solicitante en la Oficina
Estado de nacionalidad (nombre del Estado): MX	Estado de domicilio (nombre del Estado): MX
Esta persona es solicitante para: ☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo los Estados Unidos de América ☒ los Estados Unidos de América únicamente ☐ los Estados indicados en el recuadro suplementario	
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en otra hoja de continuación.	

Recuadro N° V DESIGNACIONES

Según la Regla 4.9.a), la presentación de este petitorio constituye la designación de todos los Estados contratantes vinculados por el PCT en la fecha de presentación internacional a efectos de todo tipo de protección disponible y, cuando proceda, de la concesión tanto de patentes regionales como de patentes nacionales.

Sin embargo,

- ☐ DE Alemania no se designa para ningún tipo de protección nacional
☐ KR República de Corea no se designa para ningún tipo de protección nacional
☐ RU Federación de Rusia no se designa para ningún tipo de protección nacional

(Se puede utilizar las casillas de arriba para excluir (de manera irrevocable) las designaciones en cuestión para evitar que cesen los efectos, en virtud de la ley nacional, de una solicitud nacional anterior cuya prioridad se reivindica. Ver las Notas al Recuadro V para las consecuencias de tales disposiciones de la ley nacional de estos y de otros Estados).

Recuadro N° VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

Se reivindica la prioridad de las siguientes solicitudes anteriores:

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Si la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o miembro de la OMC	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
Punto (1) (22.07.03) 22 JULIO 03	PA/a/2003/006549	MX		
Punto (2)				
Punto (3)				

☐ En el recuadro suplementario se incluyen reivindicaciones de prioridad adicionales

Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior/de las solicitudes anteriores (sólo si la solicitud anterior ha sido presentada ante la oficina que a los fines de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora) identificada(s) supra como:

- ☐ Todas las puntos ☒ Punto (1) ☐ Punto (2) ☐ Punto (3) ☐ otros, ver Recuadro suplementario

* Si la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, se indicará al menos un Estado miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización Mundial del Comercio para el que ha sido presentada la solicitud anterior (Regla 4.10.b)(ii)).

Recuadro N° VII ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DE LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Administración encargada de la búsqueda internacional (si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son competentes para efectuar la búsqueda internacional, indíquese el nombre de la Administración elegida; se puede utilizar el código de dos letras):

ISA / EP.....

Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si una búsqueda anterior ha sido realizada por o pedida a la Administración encargada de la búsqueda internacional):

Fecha (día/mes/año) Número País (u Oficina regional)

Recuadro N° VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones se contienen en los Recuadros N° VIII.i) a v) (márquense las casillas indicadas abajo que correspondan, e indíquese el número de cada tipo de declaración en la columna de la derecha):

Número de declaraciones

- ☐ Recuadro N° VIII.i) Declaración sobre la identidad del inventor :
☐ Recuadro N° VIII.ii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente :
☐ Recuadro N° VIII.iii) Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior :
☒ Recuadro N° VIII.iv) Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América) : 4
☐ Recuadro N° VIII.v) Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad :

Recuadro N° VIII.iv) DECLARACIÓN SOBRE LA CALIDAD DE INVENTOR (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)

Esta declaración debe ajustarse al siguiente modelo de redacción prevista en la Instrucción 214; ver Notas a los Recuadros N° VIII, VIII.i) a v) (generalidades) y las Notas específicas al Recuadro N° VIII.iv). Si no se utiliza este Recuadro, esta hoja no se debe incluir en el peticionario.

**Declaración sobre la calidad de inventor
(Reglas 4.17.iv) y 51bis 1.a)iv)) para la designación de los Estados Unidos de América:**

Por este medio declaro que considero que soy el original, primer y único inventor (si hay un solo inventor indicado a continuación) o uno de los primeros inventores conjuntos (si se mencionan varios inventores a continuación) de la materia objeto de la reivindicación y para la cual se solicita una patente.

Esta declaración se refiere a la solicitud internacional de que forma parte (si se presenta la declaración con la solicitud).

Esta declaración se refiere a la solicitud internacional N° PCT/..... (si se presenta la declaración según la Regla 26ter).

Por este medio declaro que mi residencia, dirección postal y ciudadanía son los que se indican a continuación al lado de mi nombre.

Por este medio declaro que he revisado y entiendo el contenido de la solicitud internacional que antecede, incluso las reivindicaciones de tal solicitud. He identificado en el peticionario de esa solicitud, conforme a la Regla PCT 4.10, toda reivindicación de prioridad de una solicitud extranjera, y he identificado abajo, bajo el epígrafe "Solicitudes anteriores", mediante el número de solicitud, el país o el Miembro de la Organización Mundial del Comercio, el día, el mes y el año de presentación, toda solicitud de patente o de certificado de inventor presentada en un país distinto de los Estados Unidos de América, incluida toda solicitud internacional PCT que designe al menos un país distinto de los Estados Unidos de América, cuya fecha de presentación sea anterior a la de la solicitud extranjera cuya prioridad se reivindica.

Solicitudes anteriores: .. (22. 07. 03) .. 22. JULIO. 2003 ..
.. PA/a/2003/006549 ..

Por este medio reconozco el deber de divulgar información conocida por mí que fuese esencial con respecto a la patentabilidad según se define en el Título 37 del Código de Regulaciones Federales § 1.56, incluyendo lo relativo a las solicitudes de continuación en parte, la información esencial que se haya hecho accesible entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación internacional PCT de la solicitud de continuación en parte.

Por este medio manifiesto que todas las declaraciones hechas en la presente, en base a mis propios conocimientos, son verdaderas y que considero que son verdaderas todas las declaraciones hechas en base al mejor saber y entender; adicionalmente, manifiesto que dichas declaraciones se hicieron con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionales y similares son punibles por multa o encarcelamiento o ambas, conforme a la Sección 1001 del Título 18 del Código de Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas intencionales pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente concedida en virtud de la misma.

Nombre: RÍOS CASTAÑEDA, Luis Camilo

Residencia: .. MX ..
(ciudad y estado (de los Estados Unidos de América), en su caso, o país)

Dirección postal: Periférico Sur 7860, Edificio 6-102, Colonia Ex-Hacienda de Coapa, México, D.F., C.P. 14330

Ciudadanía: Mexicana

Firma del inventor: [Firma] ..
(si no figura en el peticionario, o si la declaración ha sufrido correcciones o ha sido añadida según la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del mandatario)

Fecha: .. (16. 03. 04) .. 16. MARZO. 2004 ..
(de la firma que no figura en el peticionario, o de la declaración que ha sufrido correcciones o ha sido añadida conforme a la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional)

Nombre: ALTAGRACIA MARTÍNEZ, Marina

Residencia: .. MX ..
(ciudad y estado (de los Estados Unidos de América), en su caso, o país)

Dirección postal: Calzada del Huevo 160-161-A, Condominio Fuentes de Coyoacán, Colonia, Ex-Hacienda de Coapa, México, D.F., C.P. 14850

Ciudadanía: Mexicana

Firma del inventor: [Firma] ..
(si no figura en el peticionario, o si la declaración ha sufrido correcciones o ha sido añadida según la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del mandatario)

Fecha: .. (16. 03. 04) .. 16. MARZO. 2004 ..
(de la firma que no figura en el peticionario, o de la declaración que ha sufrido correcciones o ha sido añadida conforme a la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional)

☒ Esta declaración continúa en la hoja siguiente, "Continuación del Recuadro N° VIII.iv)".

63

PCT/MX 2004 / 0 0 0 0 7 8

Hoja N° ... 5 ...

Recuadro N° VIII.iv) DECLARACIÓN SOBRE LA CALIDAD DE INVENTOR (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)

Esta declaración debe ajustarse al siguiente modelo de redacción prevista en la Instrucción 214: ver Notas a los Recuadros N° VIII, VIII.i) a v) (generalidades) y las Notas específicas al Recuadro N° VIII.iv). Si no se utiliza este Recuadro, esta hoja no se debe incluir en el petitorio.

Declaración sobre la calidad de inventor
(Reglas 4.17.iv) y 51b1.1.a)iv)) para la designación de los Estados Unidos de América:

Por este medio declaro que considero que soy el original, primer y único inventor (si hay un solo inventor indicado a continuación) o uno de los primeros inventores conjuntos (si se mencionan varios inventores a continuación) de la materia objeto de la reivindicación y para la cual se solicita una patente.

Esta declaración se refiere a la solicitud internacional de que forma parte (si se presenta la declaración con la solicitud).

Esta declaración se refiere a la solicitud internacional N° PCT/..... (si se presenta la declaración según la Regla 26ter).

Por este medio declaro que mi residencia, dirección postal y ciudadanía son los que se indican a continuación al lado de mi nombre.

Por este medio declaro que he revisado y entiendo el contenido de la solicitud internacional que antecede, incluso las reivindicaciones de tal solicitud. He identificado en el petitorio de esa solicitud, conforme a la Regla PCT 4.10, toda reivindicación de prioridad de una solicitud extranjera, y he identificado abajo, bajo el epígrafe "Solicitudes anteriores", mediante el número de solicitud, el país o el Miembro de la Organización Mundial del Comercio, el día, el mes y el año de presentación, toda solicitud de patente o de certificado de inventor presentada en un país distinto de los Estados Unidos de América, incluida toda solicitud internacional PCT que designe al menos un país distinto de los Estados Unidos de América, cuya fecha de presentación sea anterior a la de la solicitud extranjera cuya prioridad se reivindica.

Solicitudes anteriores: ... (22.07.03). 22. JULIO. 2003
... PA/a/2003/006549

Por este medio reconozco el deber de divulgar información conocida por mí que fuese esencial con respecto a la patentabilidad según se define en el Título 37 del Código de Regulaciones Federales § 1.56, incluyendo lo relativo a las solicitudes de continuación en parte, la información esencial que se haya hecho accesible entre la fecha de presentación de la solicitud anterior y la fecha de presentación internacional PCT de la solicitud de continuación en parte.

Por este medio manifiesto que todas las declaraciones hechas en la presente, en base a mis propios conocimientos, son verdaderas y que considero que son verdaderas todas las declaraciones hechas en base al mejor saber y entender; adicionalmente, manifiesto que dichas declaraciones se hicieron con el conocimiento de que las declaraciones falsas intencionales y similares son punibles por multa o encarcelamiento o ambas, conforme a la Sección 1001 del Título 18 del Código de Estados Unidos y que dichas declaraciones falsas intencionales pueden poner en peligro la validez de la solicitud o de cualquier patente concedida en virtud de la misma.

Nombre: ... NADER, KAWACHI, Juan

Residencia: ... MX

(ciudad y estado (de los Estados Unidos de América), en su caso, o país)

Dirección postal: ... Puente de Piedra 150-401, Torre II, Colonia Toriello Guerra, ...

... México, D.F. C.P. 14220

Ciudadanía: Mexicana

Firma del inventor:
(si no figura en el petitorio, o si la declaración ha sufrido correcciones o ha sido añadida según la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del mandatario)

Fecha: ... (16.03.04). 16. MARZO. 2004
(de la firma que no figura en el petitorio, o de la declaración que ha sufrido correcciones o ha sido añadida conforme a la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional)

Nombre: ... KRAVZOV, JINICH, Jaime

Residencia: ... MX

(ciudad y estado (de los Estados Unidos de América), en su caso, o país)

Dirección postal: ... Textitlan 21, Casa 11, Colonia Santa Úrsula Xitla, México, D.F.

... C.P. 14220

Ciudadanía: ... Mexicana

Firma del inventor:
(si no figura en el petitorio, o si la declaración ha sufrido correcciones o ha sido añadida según la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional. La firma debe ser la del inventor, no la del mandatario)

Fecha: ... (16.03.04). 16. MARZO. 2004
(de la firma que no figura en el petitorio, o de la declaración que ha sufrido correcciones o ha sido añadida conforme a la Regla 26ter tras la presentación de la solicitud internacional)

☐ Esta declaración continúa en la hoja siguiente, "Continuación del Recuadro N° VIII.iv)".

Formulario PCT/RO/101 (hoja de declaración iv) (enero de 2004)

Ver las Notas al formulario del petitorio

Recuadro N° IX LISTA DE VERIFICACIÓN; IDIOMA DE PRESENTACIÓN		
La presente solicitud internacional contiene: a) el siguiente número de hojas en papel : petitorio (incluidas las hojas de declaración) : 6 descripción (excluidas la lista de secuencias y los cuadros conexos) : 10 reivindicaciones : 1 resumen : 1 dibujos : 3 Número subtotal de hojas : 21 Lista de secuencias : Cuadros conexos : (para ambas enumeraciones, número total de hojas si éstas han sido presentadas en papel, con independencia de que también se presentaran en formato legible por ordenador; ver c) abajo) Número total de hojas : 21 b) ☐ sólo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a)i): i) ☐ lista de secuencias ii) ☐ cuadros conexos c) ☐ asimismo en formato legible por ordenador (según la Instrucción 801.a)ii): i) ☐ listas de secuencias ii) ☐ cuadros conexos Tipo y número de soportes (disquete, CD-ROM, CD-R o otros) que contienen las: i) ☐ lista de secuencias: ii) ☐ cuadros conexos: (las copias adicionales se deben indicar en los puntos 9.ii) y/o 10.ii) de la columna de la derecha)	La presente solicitud internacional va acompañada del(los) siguiente(s) documento(s) (marcar las casillas que procedan e indicar en la columna de la derecha el número de cada documento): 1. ☒ hoja de cálculo de tasas : 1 2. ☒ poder separado original : 3 3. ☐ poder general original : : 4. ☒ copia del poder general; número de referencia, en su caso: : 1 5. ☐ declaración explicativa de la ausencia de firma : : 6. ☐ documento(s) de prioridad identificado(s) en el Recuadro N° VI como punto o puntos: : : 7. ☒ traducción de la solicitud internacional al (idioma) : : 1 8. ☐ indicaciones separadas relativas a microorganismos depositados o a otro material biológico : : 9. ☐ lista de secuencias en formato legible por ordenador (indicar el tipo y el número de soportes) i) ☐ copia presentada para la búsqueda internacional, según la Regla 13ter sólo (y no como parte de la solicitud internacional) : : ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional según la Regla 13ter : : iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de la lista de secuencias mencionada en la columna de la izquierda : : 10. ☐ cuadros conexos, en formato legible por ordenador, a la lista de secuencias (indicar el tipo y el número de soportes) i) ☐ copias presentadas para la búsqueda internacional según la Instrucción 802.b-quarter) sólo (y no como parte de la solicitud internacional) : : ii) ☐ (sólo cuando se ha marcado la casilla b)ii) o c)ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales, incluyendo, cuando proceda, la copia para la búsqueda internacional, según la Instrucción 802.b-quarter) : : iii) ☐ junto a la declaración que proceda sobre la identidad de la copia - o copias - respecto de los cuadros mencionados en la columna de la izquierda : : 11. ☐ otros (especificar): : :	Número de documentos
Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen: FIGURA 3	Idioma de presentación de la solicitud internacional: ESPAÑOL	
Recuadro N° X FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL MANDATARIO O DEL REPRESENTANTE COMÚN Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio).		
 PÉREZ SALAZAR, Sara		

Para uso de la Oficina receptora únicamente	
1. Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional:	2. Dibujos: ☐ recibidos: ☐ no recibidos:
3. Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior, pero dentro de plazo, de documentos o de dibujos que completen la pretendida solicitud internacional:	
4. Fecha de recepción, dentro de plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 1.2) del PCT:	
5. Administración encargada de la búsqueda internacional especificada por el solicitante: ISA /	
6. ☐ Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda.	

Para uso de la Oficina Internacional únicamente
Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional:

Esta hoja no forma parte de la solicitud internacional y no cuenta como una de sus hojas.

PCT

HOJA DE CÁLCULO DE TASAS

Anexo al petitorio

Para uso de la Oficina receptora únicamente

PCT/IX.2004 / 000018
Solicitud Internacional N°

Referencia al expediente del
solicitante o del mandatario

Sello con la fecha de la Oficina receptora

Solicitante

CÁLCULO DE LAS TASAS PRESCRITAS

1. TASA DE TRANSMISIÓN 230 DLS T

2. TASA DE BÚSQUEDA 1978 DLS S

Búsqueda internacional a efectuar por EP
(Si dos o más Administraciones encargadas de la búsqueda internacional son
competentes respecto de la solicitud internacional, indíquese el nombre de la
Administración elegida para realizar la búsqueda internacional.)

3. TASA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL

Cuando se apliquen los apartados b) y/o c) del Recuerdo N° IX, escribir el número subtotal de hojas } 21
Cuando los apartados b) y/o c) del Recuerdo N° IX no se apliquen, escribir el número total de hojas }

i1 30 primeras hojas 1139 DLS i1

i2 x = i2
número de hojas tasa por hoja
en exceso de 30

i3 Componente adicional (sólo si las listas de secuencias
y/o cuadros conexos se presentan en formato legible por
ordenador según la Instrucción 801.a)i), o en ese formato
y en papel, conforme a la Instrucción 801.a)ii)):
400 x = i3
tasa por hoja

Sumar los importes escritos en las casillas i1, i2 e i3
y escribir el total en la casilla I I

(Las solicitantes de ciertos Estados tienen derecho a una reducción del 75% de la
tasa de presentación internacional. Si el solicitante tiene (o todas las solicitantes
tienen) tal derecho, deberá(n) escribir en la casilla I el 25% de la tasa de
presentación internacional.)

4. TASA POR UN DOCUMENTO DE PRIORIDAD (si fuera aplicable) P

5. TOTAL DE LAS TASAS PAGADERAS 3347 DLS

Sumar las cantidades escritas en las casillas T, S, I, y P
y escribir el resultado en la casilla TOTAL

TOTAL

FORMA DE PAGO

- ☒ autorización para cargar en la
cuenta de depósito (véase *infra*) ☐ giro postal ☐ efectivo ☐ cupones
☐ cheque ☐ giro bancario ☐ timbres fiscales ☐ otros (especificar):

AUTORIZACIÓN PARA CARGAR (O ABONAR) RELATIVA A UNA CUENTA DE DEPÓSITO

(este modo de pago puede no estar disponible en todas las Oficinas receptoras)

- ☐ Autorización para cargar el total de las tasas indicadas arriba.
☐ (esta casilla sólo se puede marcar si lo permiten las condiciones para cuentas
de depósito establecidas por la Oficina receptora) Autorización para cargar
todo importe que falte o para abonar todo excedente en el pago del total de las
tasas indicadas arriba.
☐ Autorización para cargar la tasa por documento de prioridad.

Oficina receptora: RO/ MX

Cuenta de depósito N°: 696-3

Fecha: (16.03.04) 16 marzo 04

Nombre: Universidad Autónoma Metropolitana

Firma: PÉREZ SALAZAR, Sara

"USO DE LA DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL"

ANTECEDENTES

5 Para el tratamiento farmacológico del infarto cerebral, se han utilizado históricamente algunos medicamentos, con muy poca eficacia clínica, entre ellos podemos mencionar a la citicolina. En un estudio reciente, publicado en el año 2002 (Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, Secades JJ, Mercadal J, Lopez S, Cobo E, Warach S, Sherman D, Clark WM, Lozano R., Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling
10 análisis of clinical trials. *Stroke* 33(12):2850-2857, 2002), se encontró que este fármaco producía una mejoría del 25% en promedio, tres meses después de su administración a pacientes con infarto cerebral, en tanto que los pacientes que recibieron placebo mejoraron un 20% en promedio. Como se puede deducir de estos resultados, este tratamiento farmacológico es incapaz de reducir el daño cerebral asociado con el infarto cerebral en
15 más de un 20-30 % en promedio.

Por otra parte, la investigación y el desarrollo de nuevos medicamentos para prevenir las consecuencias del infarto cerebral ha producido resultados decepcionantes. En el año 2001, por ejemplo, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos aprobó el uso
20 de 5 fármacos contra las enfermedades cardíacas, y ningún fármaco contra el infarto cerebral. Esto conlleva a que en la actualidad no exista un tratamiento medicamentoso de elección para este grave padecimiento.

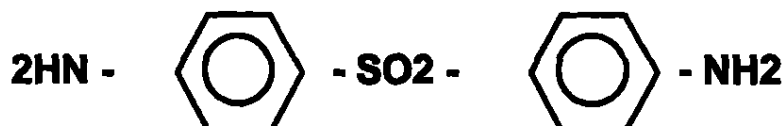
La presente invención tiene por objeto demostrar el uso de la dapsona como el primer
25 tratamiento eficaz contra las consecuencias incapacitantes asociadas con el infarto cerebral en estos pacientes.

La dapsona es un fármaco actualmente empleado en el tratamiento químico-terapéutico de la lepra y en las profilaxis contra la neumonía por *pneumocytis carinii*. Dado que la lepra es
30 un padecimiento cada vez menos frecuente, el uso terapéutico de dapsona se ha limitado en fechas recientes.

DESCRIPCIÓN

La presente invención tiene por objeto desarrollar un producto de uso terapéutico para el tratamiento del infarto cerebral agudo. Este padecimiento esta ampliamente distribuido en la población mundial, con una incidencia de 500,000 hasta 750, 000 personas afectadas anualmente, tan solo en los Estados Unidos, por lo que se decidió buscar otras alternativas terapéuticas más eficaces que las actuales.

En la búsqueda de un nuevo agente terapéutico más eficaz que los actuales para el tratamiento farmacológico del infarto cerebral se sintetizó la dapsona en un compuesto con la fórmula siguiente:



El fármaco dapsona ha dejado de producirse en el país desde los años ochentas en forma de medicamento y no se produce tampoco la materia prima.

Por tales motivos, en el presente trabajo se demuestra, mediante un modelo experimental, y mediante un estudio clínico controlado en pacientes con infarto cerebral agudo que la dapsona es eficaz para prevenir las consecuencias adversas del padecimiento cuando se administra dentro de las primeras doce horas después del evento isquémico.

Las pruebas farmacológicas se realizaron usando el modelo experimental de infarto cerebral agudo por obstrucción permanente de la arteria cerebral media en ratas, mediante la introducción de un hilo de sutura a través de la arteria carótida interna de los animales (Ejemplo 1) . El fármaco también se administró a pacientes con infarto cerebral agudo, que acudieron al servicio de Urgencias Médicas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" de la Ciudad de México (Ejemplo 2).

Los resultados de los experimentos con ratas demuestran que la dapsona (I) a una dosis de 9.325 mg/kg tuvo una eficacia del 93%, mientras que a una dosis de 12.5 mg/kg, fue eficaz en un 91% para reducir el volumen de la lesión cerebral producido por el infarto en el modelo experimental de infarto provocado en las ratas.

68

PCT/MX 2004 / 0 0 0 0 1 8

Los resultados de eficacia en los pacientes demostraron que la dapsona a una dosis de 200 mg fue capaz de mejorar los síntomas neurológicos de los pacientes en un 67% en promedio.

La dosis efectiva para la dapsona es de 0.013 m.moles/kg.

- 5 No se presentaron efectos adversos a las dosis empleadas.

En particular, se emplean las siguientes técnicas:

Síntesis de Dapsona

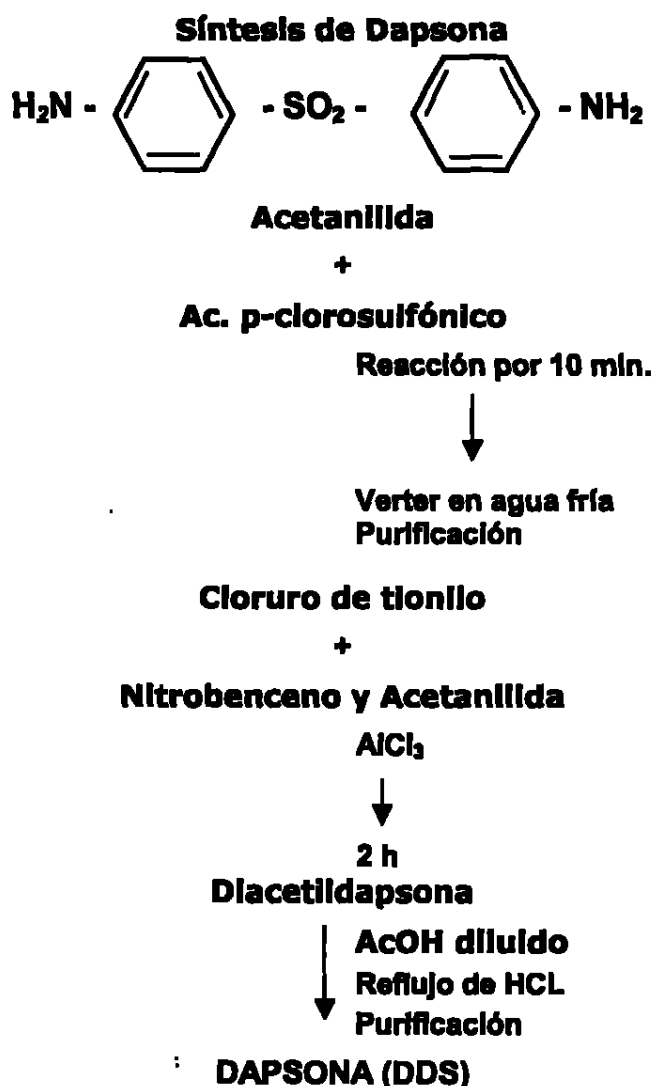
- 10 La dapsona puede ser sintetizada de diversas formas, pero se ofrece la siguiente vía de síntesis como ejemplo. Esta síntesis se realizó en dos pasos:

15 1. Se colocaron 60 g de acetanilida en un matraz Erlenmeyer y se calentaron lentamente a la flama hasta la fusión total del sólido. El líquido viscoso resultante se enfrió en un vaso de hielo, procurando que el material solidificado quedara en el fondo del matraz. Se agregaron 165 ml de ácido clorosulfónico en una sola porción, sin remover del baño de hielo. Posteriormente se removió el matraz del hielo, agitándose cuidadosamente y se dejó que la reacción se llevara a cabo durante 10 minutos, al término de los cuales se calentó nuevamente la mezcla de reacción hasta la solubilización total de la acetanilida remanente, dejándose reaccionar nuevamente por 10 minutos más. Se dejó enfriar el producto y se vertió cuidadosamente en un
20 recipiente con hielo y agua, filtrándose el precipitado y lavándose con agua fría. Se colectó el precipitado, se disolvió en cloroformo y se extrajo tres veces con agua, colectándose la fase clorofórmica, la que se colocó en un baño de hielo, precipitando el cloruro de tionilo purificado (P. fusión reportado del intermediario: 149°C).

25 2. Se colocaron 123.6 ml de nitrobencono anhidro en un vaso para reactor, se agregaron 89.2 g de cloruro de aluminio y se calentaron lentamente; a la mezcla caliente se agregaron 41.3 g de cloruro de tionilo, calentándose la mezcla de reacción a una temperatura de 140-145°C y se adicionaron lentamente 13 g de acetanilida, manteniéndose la temperatura de reacción durante dos horas. Al término de este período se vertió el curdo de la reacción en 104 ml de agua acidificada con ácido
30 clorhídrico, con lo que se precipitaron unos cristales de color oscuro, los que se

recristalizaron con ácido acético diluido. Estos cristales se pusieron a reflujo con ácido clorhídrico 5N durante 30 minutos, neutralizándose posteriormente la mezcla de reacción, con lo que se precipitaron unos cristales blancos (DDS cruda), que se recristalizaron nuevamente con etanol.

5



10

15

20

CARACTERIZACIÓN QUÍMICA DEL COMPUESTO SINTETIZADO.

Para determinar la autenticidad de los compuestos sintetizados, se obtuvo el punto de fusión de éstos, resultando de 151-153°C para el Intermediario de reacción cloruro de tionilo, de 172-175°C para DDS.

25

Los puntos de fusión reportados para estos compuestos son de 149°C, 175-176°C para el intermediario y la DDS, respectivamente.

Modo preferente de llevar a cabo la invención.

Ejemplo 1. Evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona en el modelo de infarto cerebral agudo inducido por la oclusión de la arteria cerebral media de la rata.

- 5 La dapsona fue evaluada como neuroprotector en el modelo de infarto cerebral producido por la oclusión de la arteria cerebral media. El fármaco fue suspendido en un vehículo viable.

Se utilizaron 3 grupos de 5 animales tratados con: Solución salina isotónica (SSI, grupo control), Dapsona (12.5 mg/kg), y Dapsona (9.375 mg/kg) respectivamente por vía
10 intraperitoneal, 30 minutos después de la oclusión de la arteria cerebral media, como se describe enseguida.

Se produjo la isquemia selectiva cerebral permanente en los animales mediante la introducción de un hilo de sutura Intraluminal a través de la arteria carótida. A todos los
15 animales se les produjo anestesia continua durante el procedimiento quirúrgico con Halotano al 1.5 %, por medio de una mascarilla facial. Se colocó a los animales en decúbito dorsal, se fijó y se rasuró la región cervical anterior para practicar una incisión en la línea media que va del manubrio del esternón hacia la región del músculo esternohiideo y se siguió hacia su borde lateral, identificando en este sitio el borde medial del
20 esternocleidomastoideo y la aponeurosis cervical superficial en su hoja profunda, misma que se incidió para exponer la carótida común por debajo y por dentro del vientre caudal del digástrico. Se efectuó una disección cortante de la carótida común hasta el asa del hipogloso. Se identificó la bifurcación carotídea, la carótida externa y sus ramas occipital y tiroidea, estas dos últimas se ligaron con monofilamento de 8-0, así como con
25 electrocoagulación para su corte posterior. Se disecó la carótida interna en una longitud de aproximadamente 5 mm y en ese momento se identificó la arteria pterigopalatina. En ella se colocó un microchip o en su defecto se ligó con monofilamento 6-0. Una vez retirado el flujo por éstas afluentes arteriales se procedió a introducir nylon monofilamento de 3-0 en dirección hacia la arteria carótida interna, a través del muñón de la arteria carótida externa,
30 por una longitud de 17 mm a partir de la bifurcación. Se procedió a cerrar la herida y se dejó recuperar al animal con agua y alimento a libre demanda. En todos los casos se corroboró la isquemia por observación macroscópica y por la posición del hilo.

Evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona en ratas.

Durante las 96h siguientes al procedimiento de isquemia, se evaluó neurológicamente a los animales empleando una escala funcional, cada 24 h. Esta escala establece un puntaje de 0 a 5, de acuerdo con la gravedad de los signos que presenta el animal: 0 = sin alteración neurológica; 1 = dificultad para extender totalmente la extremidad anterior; 2= marcha circular a la derecha; 3 = caída a la derecha; 4= el animal no camina espontáneamente y tiene un nivel de conciencia deprimido; 5 = muerte.

Determinación del volumen tisular de daño.

- 10 Al término de las 96 h de observación, los animales se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico por vía intraperitoneal y se les extrajo el cerebro por craniectomía. Una vez extraído, el cerebro se fijó en alcohol anhidro durante dos semanas. Se continuó con el proceso histológico habitual y se realizaron cortes de 10 μ m, almacenando un corte cada 200 μ m. Estos últimos fueron teñidos con la técnica de Hematoxilina-eosina. Todos
- 15 los cortes fueron revisados por un patólogo, quien se encontraba ciego al grupo de tratamiento, para determinar macro y microscópicamente las zonas de isquemia.

- Se determinó el área de cada corte histológico usando un sistema digital de análisis y un amplificador fotográfico. En todos los casos se realizó una amplificación de 1:10. A cada corte se le realizaron 3 determinaciones: A) Área total, incluyendo los ventrículos B) Área
- 20 ventricular C) Área de isquemia, de acuerdo con la revisión del patólogo. Para determinar el volumen de lesión, se utilizó la siguiente fórmula:

$$V = \frac{P}{10} (0.2 \text{ mm})$$

10

- 25 Donde P es la suma de las áreas (en mm^2), 0.2mm es la longitud fija entre cada corte y la división entre 10 es debida a la amplificación de cada corte para la medición del volumen. Aplicando la fórmula se obtuvieron tres diferentes volúmenes: Total, Ventricular y de isquemia. Se restó el volumen ventricular al volumen total, para obtener el volumen de parénquima cerebral. Este último se usó como referencia para obtener el porcentaje de
- 30 lesión, usando el volumen de isquemia.

Ejemplo 2. Evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona en pacientes con infarto cerebral agudo.

En este estudio se evaluó el efecto neuroprotector de la dapsona en pacientes que, habiendo sufrido un infarto cerebral agudo por trombo-embolismo, fueron ingresados al Departamento de Urgencias Médicas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". La dapsona se administró en una dosis única de 200 mg en suspensión, por la vía oral. La suspensión se mantiene estable en refrigeración a 4°C hasta por un mes.

La dapsona fue administrada de manera ciega a 15 pacientes, mientras que a otros 15 pacientes se les administró una suspensión de anti-ácido, como medicamento placebo. Los pacientes fueron asignados al azar a uno u otro tratamiento, usando números al azar, generados por una calculadora de bolsillo. Ambos medicamentos fueron administrados durante las primeras doce horas después del infarto cerebral. Como resultado de estos procedimientos, el estudio clínico fue aleatorizado, doble ciego y controlado con el uso de placebo.

La evaluación de los signos y síntomas clínicos fue realizada en ciego por un neurólogo experto, con la escala NIH, que cuantifica la intensidad de los trastornos provocados por el infarto cerebral. Dicha escala fue aplicada al momento de ingreso del paciente al estudio (día cero) y a los 2, 6 y 30 días después del infarto cerebral. Se considera un infarto como moderadamente grave o grave cuando la escala NIH arroja un valor mayor de siete.

Análisis estadístico.

Se utilizaron dosis de dapsona en el rango de 1 a 12.5 mg/kg, por la vía oral en el caso de pacientes o por la vía intraperitoneal en el caso de las ratas.

Para la evaluación de la escala neurológica y del porcentaje del volumen de lesión en las ratas, se determinó la significancia estadística con la prueba de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba U de Mann-Whitney.

Los resultados de la escala NIH en los dos grupos de pacientes fueron analizados estadísticamente con una prueba de análisis de varianza de una vía (ANOVA), usando

como covariables la Escala NIH al día de ingreso (día cero), así como el género, la edad, la presión arterial y otras variables clínicas importantes para el desenlace del paciente.

Se tomaron valores de $p \leq 0.01$ y 0.05 para determinar el límite de significancia estadística.

- 5 Los resultados de la evaluación neurológica en las ratas se muestran en la figura 1, en la que se aprecia el puntaje de la prueba neurológica en función de los tiempos después de la producción del infarto en las ratas. Los resultados se expresan como el promedio de 4 experimentos independientes. D= Dapsona (9.375 y 12.5 se refiere a las dosis en mg/kg, lp), * $p < 0.05$ (Prueba de Kruskal-Wallis seguido por prueba de Mann-Whitney).

10

Los datos de la prueba neurológica en las ratas muestran que los animales tratados con la dapsona a las dos dosis empleadas se recuperan de la lesión isquémica, de manera significativa, comparando con el grupo control.

- 15 Los resultados del volumen de lesión se presentan en la figura 2, que muestra el porcentaje de lesión isquémica, 96 horas después de la producción del infarto en las ratas. Los resultados se expresan como el promedio $\pm$ el error estándar de 4 experimentos independientes. D= Dapsona (9.375 y 12.5 se refiere a las dosis en mg/kg, lp), * $p < 0.05$ (Prueba de Kruskal-Wallis seguido por prueba de Mann-Whitney).

- 20 Los datos obtenidos demuestran que la dapsona protegió en un 93% a la dosis de 9.375 mg/kg y un 90% a la dosis de 12.5 mg/kg, respectivamente, en comparación con el grupo control.

- 25 Los resultados en los pacientes con infarto cerebral trombo-embólico agudo se muestran en la Figura 3, en la que se señala el puntaje de la escala neurológica NIH en función de los tiempos (en días) después de la administración de la dapsona o el placebo. Los resultados se expresan como el promedio de 15 pacientes por grupo $\pm$ el error estándar. D=Dapsona, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ (Prueba de Análisis de varianza, con covariables).

Los resultados con los pacientes tratados con 200 mg de dapsona por la vía oral demuestran una mejoría clínica significativa. Esta mejoría fue del 67 % en promedio.

PCT/MX 2004 / 0 0 0 0 1 8

La evaluación del efecto neuroprotector de la dapsona de la presente invención puede resumirse de la siguiente manera:

Se observó una reducción significativa en la gravedad de los síntomas neurológicos en las ratas del 50%, comparada con el grupo control. También se observaron reducciones del 93% y el 90% en el volumen de lesión en estos mismos animales.

En relación con el estudio en pacientes ^{de la enfermedad} la mejoría clínica fue del 67% en promedio.

Estos resultados indican que la dapsona es más eficaz que los fármacos actualmente existentes en el mercado para el tratamiento del infarto cerebral agudo. ^{en seres humanos} Esto, con una dosis preferida de dapsona en el rango de 1 a ^{12.5} 12.5 mg/kg, administrada durante las primeras 12h ^{post-infarcto} del infarto cerebral agudo, aunque la dapsona puede ser administrada también en dosis repetidas.

con un control vía

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito el invento, se considera como una novedad el uso terapéutico de la dapsona, para el tratamiento medicamentoso del Infarto cerebral agudo y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:

- 1) El uso de dapsona para preparar un medicamento útil en el tratamiento como neuroprotector del Infarto cerebral agudo, caracterizado por aplicar una dosis de 0.004-0.036 m. mol/kg de Dapsona.
- 2) El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1), en una dosis de 0.004-0.036 m. mol/kg, con eficacia de 67%.
- 3) El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1), en las dosis de 100 y 200 mg por vía oral.
- 4) El uso de la dapsona, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde la administración puede ser en las primeras doce horas después del infarto.
- 5) El uso de la dapsona, de acuerdo con la reivindicación 4), donde la administración preferida puede repetirse cada 24 horas.

RESUMEN

La presente invención, tiene por objeto demostrar el uso de la dapsona como el primer tratamiento eficaz contra las consecuencias incapacitantes asociadas con el infarto cerebral en estos pacientes. La dapsona fue evaluada como neuroprotector, en el

5 modelo de infarto cerebral producido por la oclusión de la arteria cerebral media en el las ratas y en pacientes que sufrieron un infarto cerebral agudo por trombo-embolismo. En ambos estudios la dapsona demostró una reducción de entre 70 y 90% de las consecuencias adversas que se presentan como consecuencia del infarto.

77

PCT/MEX 2004 / 0 0 0 0 1 8

1/3

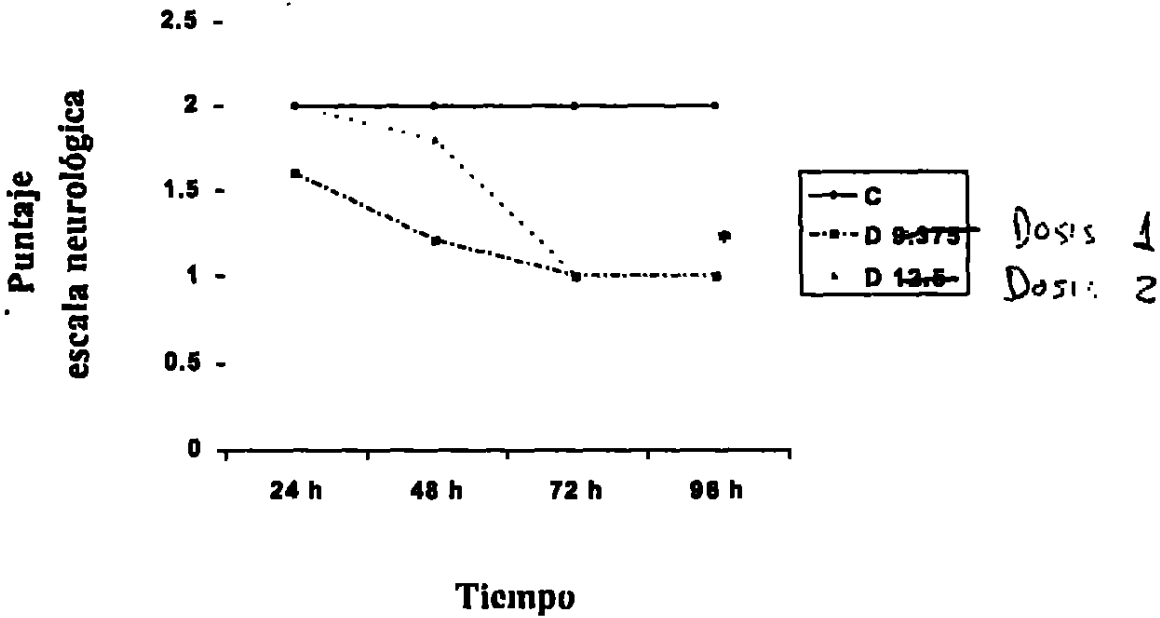


FIGURA 1

2/3

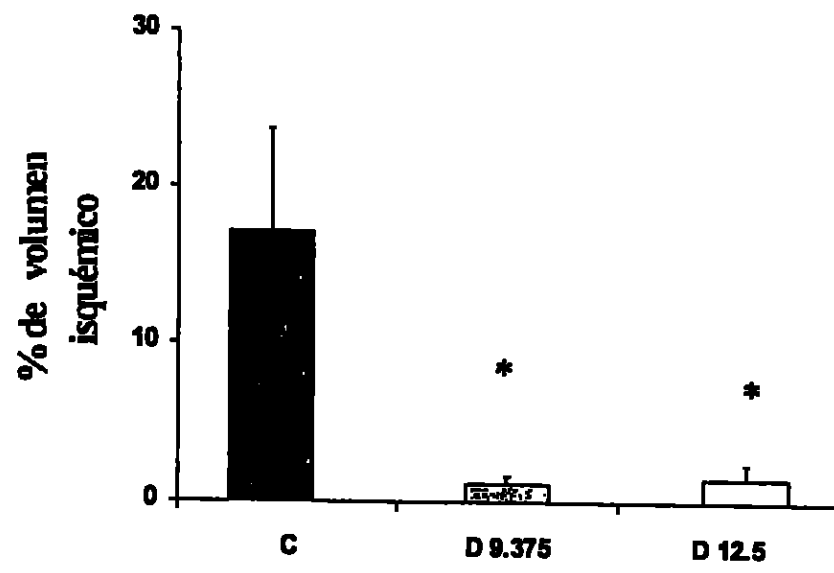


FIGURA 2

3/3

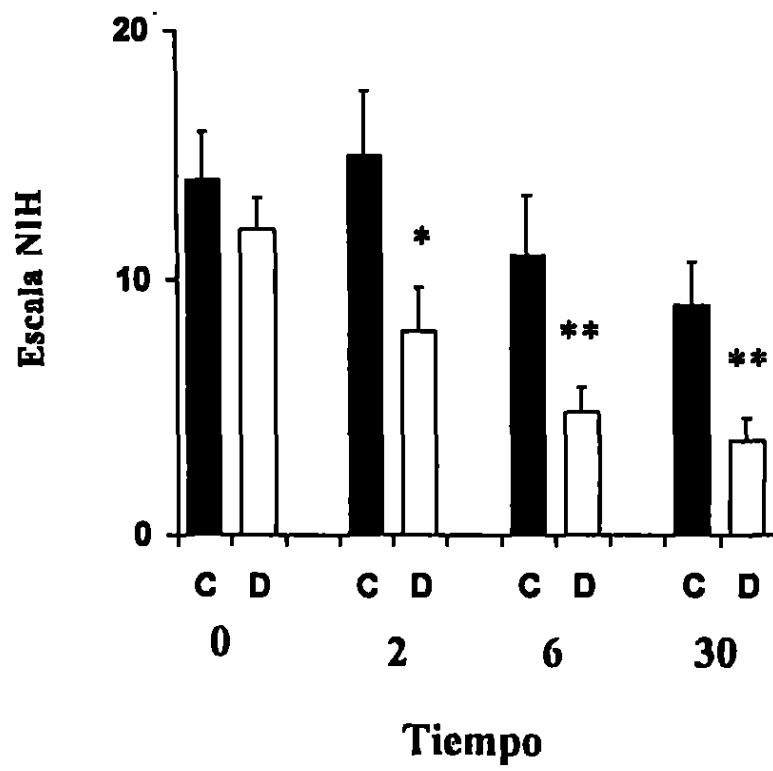


FIGURA 3



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		☒	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		☒	()
-Descripción de la invención.		☒	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.		☒	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☒	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	() ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	() ()

Firma Responsable:

Fecha:

[Firma]
20 Feb / 06



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ()	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.		☒	☐
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.		☒	☐
-Descripción de la invención.		☒	☐
-Dibujos de ser estos pertinentes.		☒	☐
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		☒	☐
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	() ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	() ()

Firma Responsable:

Fecha:

20 Feb / 06

PETITORIO

AS: 100.353



**Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 06016503 00000000 Folios: 00
Fecha (AMD): 2006-02-20 17:07:24 /
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAR
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL - 22-02-2006

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **UNIVERSIDAD AUTONOMA
METROPOLITANA E INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA MANUEL
VELASCO SUÁREZ**

Dirección: Prolongación Canal de Miramontes 3855,
Colonia Ex-Hacienda de San Juan de Dios, México,
D.F., C.P. 14387, México, e Insurgentes Sur 3877,
Colonia Fama, México, D.F. C.P. 14269, México
Nacionalidad o Domicilio: México (Respectivamente)
Lugar de Constitución: México (Respectivam.)
Teléfono: Fax: E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **JUAN PABLO CADENA SARMIENTO**

Dirección: Cra. 7 No. 16-56 Piso 9

Teléfono: 380-2200 Fax: 380-2700

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **Luis Camillo Rios Castañeda, Marina Altagracia Martínez, Juan Nader Kawachi, Jaime Kravzov Jinch**

Dirección: Periférico Sur 7860 Edificio 6-102, Colonia Ex-Hacienda, de Coapa, México D.F.
C.P. 14330, MX; Calzada del Hueso 160-161, Condominio Fuentes de Co, Yocán, Colonia
Ex-Hacienda de Coapa, México D.F. C.P. 04850, MX; Puente de Piedra 150-401, Torre II,
Colonia Toriello Guerra, México, D.F. C.P. 14050, MX; Textitlan 21, Casa 11, Colonia Santa
Úrsula Xitla, México, D.F. C.P. 14220, México (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: México (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/MX2004/000018 Fecha 16-03-2004

Publicación Internacional No. WO 2005/007239 A1 Fecha 27-01-2005

Título (54): DAPSONA COMO NEUROPROTECTOR EN EL INFARTO CEREBRAL

7 Clasificación Internacional (51) A61P9/10, C07C317/14.

8 Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

MX

22-07-2003

PA/a/2003/008549

SI ☒

NO ☐

9 Comprobante de pago No. 06-1.522

Fecha 20-02-2006

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

REIVINDICACIONES

Habiendo descrito el invento, se considerará como una novedad el uso terapéutico de la dapsona, para el tratamiento medicamentoso del infarto cerebral agudo y por lo tanto, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes cláusulas:

- 1) El uso de dapsona para preparar un medicamento útil en el tratamiento como neuroprotector del infarto cerebral agudo, caracterizado por aplicar una dosis de 0.004-0.036 m. mol/kg de Dapsona.
- 2) El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1), en una dosis de 0.004-0.036 m. mol/kg, con eficacia de 67%.
- 3) El uso de dapsona, de acuerdo con la reivindicación 1), en las dosis de 100 y 200 mg por vía oral.
- 4) El uso de la dapsona, de acuerdo con las reivindicaciones anteriores, donde la administración puede ser en las primeras doce horas después del infarto.
- 5) El uso de la dapsona, de acuerdo con la reivindicación 4), donde la administración preferida puede repetirse cada 24 horas.

83 82

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCI

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

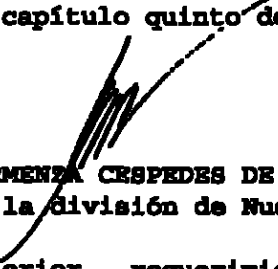
REFERENCIA	Radicación No.	06 16589
	Solicitud internacional	MX2004/000018
	Fecha inicio fase nacional	22/02/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	06931

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

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

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

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


ALIX CARMEN CRESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 30 JUN 2006
jramos