



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No.

06-74675

54 TÍTULO

**USO DEL ACIDO 8,5-DIHIPOXINENOSULFONICO, EN LA FABRICACION DE
MEDICAMENTOS DE APLICACION EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
ANGIODEPENDIENTES.**

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61P 31/1

71 SOLICITANTE

ACTION MEDICINES, S.L.

DOMICILIO

MADRID, ESPAÑA

74 APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22 BOGOTÁ, D. C.,

Julio 31-2006



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad 06-074675-00000-UNUJO

25 Feb 2006-07-31 1:50:33 Dep 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYI
Eve 376 FASENACIONAL

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT**

ENTRADA EN FASE NACIONAL

17-09-06

SOLICITUD DE

1



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

**S LICITANTE
(71)**

Nombre **ACTION MEDICINES, S L**

Dirección **Costa Brava 14B, 7ªA, pt 2, 28034
Madrid, España**

Nacionalidad o Domicilio **Madrid, España**

Lugar de Constitución **España**

Teléfono

Fax

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C C ☐

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección **Cra 11A No 94-76 (Of 305)**

Teléfono **6 162051/61** Fax **6 161889**

E-mail **tm-patent@escobaruribe.com**

IDENTIFICACIÓN

C C ☒

NIT ☐

C E ☐

Otro ☐

Número **39 779 452T P 68228**

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre **VER ANEXOS**

Dirección

Nacionalidad o domicilio.

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No **PCT/ES2005/070017**

Fecha **16 de febrero de 2005**

Publicación Internacional No **WO 2005/077352 A1**

Fecha **25 de agosto de 2005**

6 TITULO (54)

**USO DEL ÁCIDO 2,5-DIHIPOXIBENCENOSULFÓNICO. EN LA FABRICACIÓN DE
MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES
ANGIODEPENDIENTES.**

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 31/185

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESPAÑA

(32) Fecha

17 de febrero de 2004

(31) Número de Solicitud

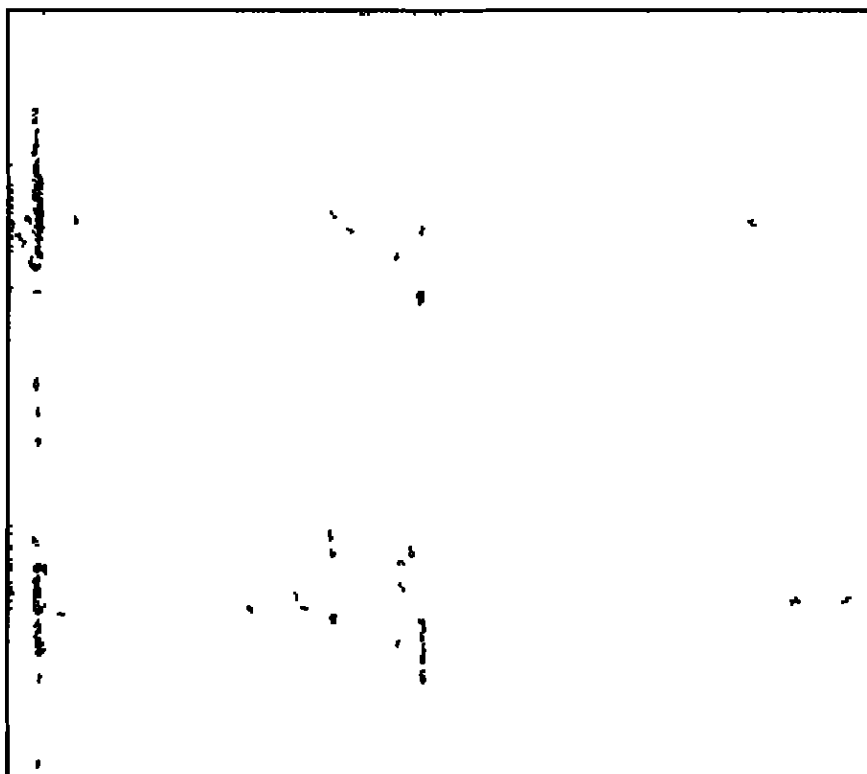
P200400371

9 Comprobante de pago No **06 - 54.664**

Fecha **18 de julio de 2006**

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite 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 castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de 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 12 X 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C C 39 779 452 DE Usaqué T P 68 228

As 2993/PCT

2993

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 54,664
FECHA JULIO 18 DE 2006

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 08-074675-00000-0000
FGE 2006-07-31 13:58:33 Dep 2020 NUECREACION
TRA 11 PATENTE Y
EXE 376 FASE NACIONAL

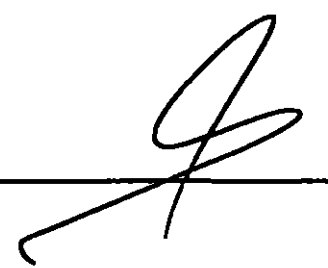
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110 6	48145880	18/07/2006	8,105,000 00

***** C O N C E P T O *****

CANT	DETALLE	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 : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CUEVAZ, SANCHEZ, Pedro**
(Dr Guu, 36, E-28035, Madrid, España),
- 2.) **ROMERO, GARRIDO, Antonio** ✓
(Fuente del Alamo, 28400 Collado Villalba, Madrid, España),
- 3.) **LOZANO, PUERTO, Rosa María** ✓
(Emiliano Barral 7, Esc 1, 8ºD, 28043 Madrid, España),
- 4.) **GIMÉNEZ, GALLEGO, Guillermo** ✓
(Maldonado 1, 28006 Madrid, España),
- 5.) **VALVERDE, LÓPEZ, Serafín** ✓
(Torrelaguna 123, piso 8-C, 28043 Madrid, España)

Solicito expresamente a nombre de **ACTION MEDICINES, S.L.**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de España, domiciliada en Costa Brava 14B, 7aA, pt.2, 28034 Madrid, España, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"USO DEL ÁCIDO 2,5-DIHIDROXIBENCENOSULFÓNICO, EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANGIODEPENDIENTES "**.

Clase· A61K 31/185


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen
T.P. 68.228

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl A61K 31/185	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) ACTION MEDICINES, S L	
(30) Prioridad ESPAÑOLA	(31) No. Prioridad P200400371	32) Fecha 17/02/04	(33) País ES
		(72) Inventor(es) CUEVAZ, SANCHEZ, Pedro // ROMERO, GARRIDO, Antonio // LOZANO, PUERTO, Rosa María // GIMÉNEZ, GALLEG0, Guillermo // VALVERDE, LÓPEZ, Serafin	
		(74) Agente	
(85) Fecha inicio fase nacional	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha		Fecha (dd/mm/aa) 25/08/05
Fecha de presentación de la solicitud	Fecha 16/02/05		N° publicación
No. de solicitud PCT/ES2005/070017			WO 2005/077352 A1
(54) Título USO DEL ÁCIDO 2,5-DIHIROXIBENCENOSULFÓNICO, EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANGIODEPENDIENTES.			

Reivindicación(es)

Uso de ácidos 2,5-dihidroxbencenosulfónico o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de medicamentos de aplicación en el tratamiento de enfermedades angiodependientes

Resumen

Uso del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, en la fabricación de
5 medicamentos de aplicación en el tratamiento de enfermedades
angiodependientes. La invención cubre la aplicación de este compuesto y,
particularmente de sus sales cálcica y potásica, en el tratamiento de dos
enfermedades angiodependientes y que presentan disminución de la apoptosis,
como son el cáncer y la psoriasis. La invención pone de manifiesto la
10 capacidad antiproliferativa, antimigratoria, antiangiogénica y proapoptótica de
esta familia de compuestos en células no quiescentes. Asimismo refleja el
efecto potenciador de estos compuestos sobre conocidos fármacos citostáticos
en el tratamiento de tumores, en concreto sobre gliomas. Por último se pone de
manifiesto la eficacia terapéutica de estos compuestos, basada en la
15 combinación de sus capacidades antiproliferativa, antiangiogénica y
proapoptótica, en el tratamiento de placas psoriásicas crónicas.

USO DEL ÁCIDO 2,5-DIHIDROXIBENCENOSULFÓNICO, EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANGIODEPENDIENTES

5 Campo de la Invención

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, y su empleo en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una intensa proliferación celular, gran vascularización (enfermedades angio dependientes) y más particularmente enfermedades angio dependientes que presenten además disminución de la apoptosis, como ocurre por ejemplo en el cáncer o la psoriasis

Antecedentes de la Invención

15 Los tumores malignos se caracterizan, aparte de por su incontrolada proliferación celular, por su capacidad para invadir los tejidos peritumorales normales. La invasión tumoral es un proceso complejo que se desarrolla según las siguientes etapas consecutivas: a) adhesión de las células tumorales a proteínas de la matriz extracelular, b) degradación de las proteínas de la matriz

20 extracelular por proteasas que crean espacios extracelulares que las células tumorales utilizan para, c) migrar mediante un mecanismo dinámico y complejo que requiere la síntesis de nuevas porciones de la membrana citoplásmica y reorganización del citoesqueleto (Giese A, Westphal M. Neurosurgery 1996, 39: 235-252). Las células que desde la masa tumoral invaden el tejido peritumoral normal tienen inactivado su programa genético de muerte celular programada y por ello, las células tumorales que migran para invadir los tejidos sanos peritumorales, eluden la apoptosis (Manani I et al. Clin Cancer Res 7: 2480-2489, 2001). Cuando las células tumorales agrupadas alcanzan una masa de 2 a 3 mm³, para contrarrestar la situación de hipoxia de este tumor primario, las

25 propias células tumorales sintetizan grandes cantidades de factores angiogénicos (Folkman J. N Engl J Med 285: 1182-1186, 1971; Carmeliet P, Jain RK. Nature 407: 249-257, 2000; Yancopoulos GD et al. Nature 407: 242-

30

248, 2000) que activan a los vasos sanguíneos peritumorales para que estos formen nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis) que invaden el tumor para aportar el oxígeno y los nutrientes y eliminar productos del catabolismo tumoral. Los mismos procesos celulares que acontecen durante la invasión tumoral (motilidad y ausencia de apoptosis) suceden en sentido centripeto durante la angiogénesis tumoral. Por lo tanto, la inhibición de la capacidad invasiva de las células tumorales y de las células endoteliales debería producir un retraso en el crecimiento tumoral al inhibir la expansión del tumor, disminuir la angiogénesis y promover la apoptosis. Por ello, un tratamiento eficaz contra el cáncer debería inhibir la migración, la angiogénesis y aumentar la apoptosis sin producir estos efectos en células normales.

Existen numerosos agentes antitumorales y antiangiogénicos en diferentes estados de desarrollo clínico en oncología (Brem S. Cancer Control 6: 436-458, 1999), de los que un considerable número son polipeptidos que el organismo utiliza para contrarrestar el efecto de los reguladores positivos de la angiogénesis (Hagedorn M, Bikfalvi A. Crit Rev Onc Hemat 34: 89-110, 2000). Sin embargo, cuando dichos polipeptidos se comparan con compuestos de peso molecular considerablemente inferior, se ponen de manifiesto sus inconvenientes farmacológicos. Por otra parte, se ha comprobado que diferentes compuestos sintéticos que contienen anillos aromáticos en su molécula y actúan como inhibidores de la actividad mitogénica inducida por factores de crecimiento, son citotóxicos frente a células quiescentes o no tumorales (Lozano RM. J Mol Biol 281: 899-9115, 1998). Sigue existiendo, por tanto, la necesidad de encontrar compuestos con actividad antitumoral, antiangiogénica y proapoptótica de baja toxicidad para las células sanas, quiescentes, no tumorales. Actualmente existe un gran interés en la búsqueda de nuevas indicaciones terapéuticas para medicamentos antiguos. En este sentido se ha comprobado recientemente que diferentes antibióticos, aparte de su actividad antimicrobiana, poseen efectos antiproliferativos, como es el caso de la rapamicina (Monce MC et al. N Engl J Med 346: 1773-1780, 2002), o de la neomicina (Cuevas P et al. Neurol Res 224: 389-391, 2002), o son útiles

como ansiolíticos como la norfloxacin (fluroquinolona) (Johnstone TB et al Nat Medicine 10, 31-32, 2004)

La psoriasis es una enfermedad crónica angiodependiente que afecta al 2-3% de la población mundial y se caracteriza por hiperplasia epidérmica, infiltración dermo-epidérmica de células inflamatorias y linfocitos T, y un desarrollo muy evidente de la vascularización (Robert C, Kupper TS New Engl J Med 1999, 341 1817-1828), junto con una disminución de muerte celular por apoptosis (Kocak M et al Int J Dermatol 42 789-793, 2003) Actualmente no existe ningún tratamiento curativo para la psoriasis La terapia antipsoriásica puede ser tópica o sistémica, dependiendo de la extensión y de la gravedad de la enfermedad La terapia tópica más utilizada consiste en diferentes tipos de corticoides, pero el uso prolongado de estos compuestos se asocia con atrofia cutánea, estrías y telangiectasias (Baker BS, Fry L Cutis 1999, 64 315-318) La terapia sistémica con fármacos inmunosupresores se asocia a efectos secundarios muy importantes (Wolinska V et al Clin Rheumatol 2001 20 406-410) Por ejemplo, el empleo de ciclosporina para el tratamiento de la psoriasis puede producir nefrotoxicidad (fibrosis intersticial y atrofia tubular), hipertensión, hipomagnesemia, hipercalcemia y disfunción hepática (Travis L, Weinberg JM Drugs of Today 2002, 38 847-865) También el uso prolongado de otro medicamento inmunosupresor para el tratamiento de la psoriasis, el tacrolimus, puede producir hipertensión, nefrotoxicidad e inmunosupresión (Jegasothy BV et al Arch Dermatol 1992, 128 781-785) Recientemente se ha descrito que la aplicación tópica del inmunosupresor tacrolimus acelera la carcinogénesis en la piel del ratón (Niwa Y, Terashima T, Sumi H B J Dermatol 2003, 149 960-967) Por ello, son necesarios nuevos compuestos antipsoriásicos que demuestren ser eficaces sin producir efectos secundarios evidentes como los que se asocian con los tratamientos antipsoriásicos más comunes

El ácido 2,5 dihidroxibencenosulfónico es un derivado del ácido 2,5-dihidroxibenzoico que se formula farmacológicamente en forma de diferentes sales (fundamentalmente cálcica, potásica y magnésica) que le confieren estabilidad El ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico se viene utilizando desde

los años 70 como medicamento vasculotrópico oral (Berthet P et al Int J Clin Pract 53 631-636, 1999)

- El ácido 2,5-dihidroxi-bencenosulfónico inhibe la agregación plaquetaria, el aumento de la permeabilidad capilar y la viscosidad sanguínea en pacientes con retinopatía diabética (Bayer J et al Dtsch Med Wschr 1980, 46 160-1608, Banarroch I S et al Ophthalmic Res 1985, 17, 131-138, Michal M, Giessinger N Thromb Res 1988, 51 593-605) El metabolismo y la farmacocinética de este compuesto en el ser humano son conocidos desde el año 1974 (Benakis A et al Thérapie 1974, 29 211-219) Recientemente se ha comprobado experimentalmente que el ácido 2,5-dihidroxi-bencenosulfónico aumenta la actividad de la isoforma endotelial de la enzima sintasa del óxido nítrico [endothelial nitric oxide synthase (eNOS)] en células endoteliales de rata sin producir efectos citotóxicos (Suscheck C et al Br J Pharmacol 1997, 122 1502-1508) Además, el ácido 2,5-dihidroxi-bencenosulfónico es capaz de potenciar la relajación in vitro de arterias peneanas humanas (Angulo J et al Br J Pharmacol 2003, 139 854-862) Existe evidencia experimental de que el ácido 2,5-dihidroxi-bencenosulfónico (formulado como sal cálcica o magnésica) posee actividades antioxidantes in vitro (Brunet J et al Fundam Clin Pharmacol 12 205-212, 1998)
- La presente invención se basa en el descubrimiento de nuevas actividades del ácido 2,5-dihidroxi-bencenosulfónico y/o sus sales, referidas a su capacidad antiproliferativa, antimigratoria, antiangiogénica y proapoptótica en células no quiescentes, actividades que, combinadas, justifican su empleo como compuesto útil para el tratamiento de enfermedades angiodependientes como es el caso del cáncer, caracterizado por una hiperproliferación, invasión celular y angiogénesis excesivas, junto con un déficit de muerte celular por apoptosis, sin presentar toxicidad para células sanas o quiescentes, no tumorales En los experimentos se han utilizado células tumorales gliómicas, pues los gliomas son tumores muy invasivos con gran capacidad angiogénica y con un déficit apoptótico importante (Merzak A, Pilkington GJ Cancer Metastasis Rev 16 155-177, 1997)

La presente invención se basa también en el hecho comprobado de que el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales poseen, de forma combinada, efectos antiproliferativos, antiangiogénicos y proapoptóticos, por lo que se ha procedido a valorar la eficacia terapéutica del mismo en placas
 5 psoriasis crónicas caracterizadas por una hiperproliferación epidérmica, una intensa angiogénesis dérmica y un déficit apoptótico (Karasek MA, Cutis 64 319-322, 1999)

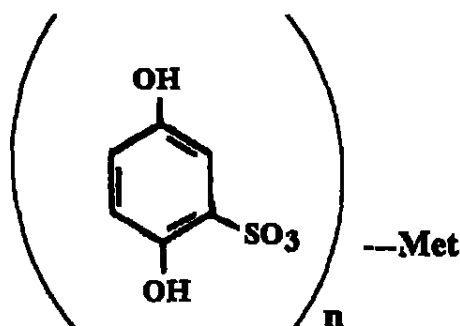
La presente invención está relacionada pues con la búsqueda de nuevos tratamientos contra el cáncer y otras enfermedades angiodependientes y se
 10 basa en que el hecho de que el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico y/o sus sales, han mostrado la capacidad de inhibir el crecimiento, la migración e inducir la apoptosis en células tumorales in vitro así como capacidad para inhibir in vivo la angiogénesis inducida por el factor de crecimiento para fibroblastos (FGF) Por tanto, debido a la combinación de dichas capacidades,
 15 dichos compuestos resultan útiles en el tratamiento de los tumores malignos y enfermedades neoplásicas hematológicas así como en el tratamiento de otras patologías asociadas a una gran vascularización (enfermedades angiodependientes)

20 Descripción de la invención

El ácido 2,5-dehidroxibencenosulfónico formulado en forma de sales es un producto comercial (por ejemplo, la sal potásica puede adquirirse en Merck Farma y Química SA, Mollet del Vallés, Barcelona) con la siguiente fórmula molecular

25

30



en la que Met = Metal y n es función de la valencia del metal empleado en la sal. Generalmente n 0 1 ó 2 al ser el catión metálico formador de la sal, monovalente (K) o divalente (Ca ó Mg)

Las nuevas actividades biológicas del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico no dependen del catión unido al anillo bencénico pues el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico formulado con cualquier sal tiene efectos similares en la inhibición de la proliferación celular, la migración y la angiogénesis. En la presente invención se describen únicamente las actividades del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico formulado como sal potásica y cálcica sin olvidar que dentro del alcance de esta invención se encuentra cualquier sal farmacéuticamente aceptable del compuesto. El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye las sales metálicas o las sales de adición susceptibles de ser utilizadas en formas farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente aceptables del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico pueden obtenerse a partir de ácidos o bases, orgánicos o inorgánicos, por métodos convencionales haciendo reaccionar el ácido o la base apropiadas con el compuesto.

Las composiciones farmacéuticas que contengan el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico pueden presentarse en cualquier forma de administración que se considere adecuada, por ejemplo, por vía sistémica, oral, parenteral, uretral, rectal o tópica, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma de administración deseada.

Los siguientes ejemplos ilustran y apoyan la invención y no deben ser considerados limitativos del alcance de la misma.

25

Ejemplo 1. Ensayo ilustrativo de la capacidad antiproliferativa del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico.

Para este estudio, realizado in vitro, en tres experimentos diferentes triplicados se han empleado células gliómicas de rata (línea C6). Las células se cultivaron en un medio compuesto por DMEM [Dulbecco's modified Eagle's Medium (Gibco Paisley UK)], 7,5% de suero fetal (Gibco), 10 unidades/ml de penicilina

30

(Gibco) y 10µg/ml de estreptomycin (Gibco) Los cultivos fueron mantenidos en una atmósfera humidificada a 37°C Para valorar el efecto del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico sobre la proliferación celular se sembraron 2×10^4 células C6 por pocillo (15mm de diámetro) en placas de 24 pocillos Los cultivos experimentales fueron tratados durante 48 horas con diferentes concentraciones micromolares (µM) del compuesto (sal cálcica o potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico) Los cultivos controles vivieron 48 horas sin añadirles el compuesto Después de 48 horas los cultivos fueron fotografiados utilizando un microscopio invertido y posteriormente los cultivos fueron coloreados con violeta cristal (Merck Farma y Quimica SA Mollet del Vallés, Barcelona) y procesados para determinar el numero de células por pocillo utilizando un método espectrofotométrico Como muestra la Figura 1 el tratamiento con diferentes concentraciones del compuesto produce una inhibición de la proliferación celular dosis dependiente, obteniéndose una inhibición del 88% con una concentración de 100µM de la sal cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (A) Con la misma concentracion de la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico se obtuvo una inhibición del 74% (B) La IC_{50} se encuentra en un rango próximo a 25µM para la sal cálcica y entre 40 y 50µM para la sal potásica Comparando la Figura 1A con la Figura 1B se observa que para conseguir el mismo porcentaje de inhibición en la proliferación celular tras el tratamiento con la sal cálcica del compuesto se necesita una concentración doble de sal potásica para obtener el mismo efecto Esto es debido a que la sal cálcica del compuesto contiene dos moles de principio activo (ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico) que en solución acuosa se separan de la sal La Figura 2 muestra una imagen de un cultivo de células C6 después de 48 horas sin tratamiento (A), otra correspondiente a un cultivo de células C6 tratadas durante 48 horas con una concentración de 50 µM de la sal cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (B) y una tercera perteneciente a un cultivo de células C6 tratadas con 100 µM de la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico durante 48 horas (C) Este estudio demuestra que el tratamiento con el compuesto inhibe la proliferación en células neoplásicas y corrobora el efecto antiproliferativo del compuesto

observado en células musculares lisas vasculares normales estimuladas in vitro con factores mitogénicos (Parés-Herbute N et al Int J Angiol 8 S5-S10, 1999) Para discernir si la actividad antiproliferativa del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico está mediada por un efecto citotóxico o proapoptótico realizamos diferentes experimentos que se detallan en el ejemplo siguiente

Ejemplo 2 Ensayo ilustrativo de la capacidad proapoptótica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico

10 Este ensayo se realizó en células C6 cultivadas in vitro segun el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Para la demostración del efecto proapoptótico de los compuestos analizados, hemos empleado dos métodos diferentes que detectan la fragmentación intracelular del ADN y los nucleos apoptóticos in situ

15 **Detección de la fragmentación intracelular del ADN**

Los métodos de inmunoensayo enzimático que cuantifican los fragmentos del ADN asociado a histonas pueden considerarse idóneos para determinar el inicio de la apoptosis (Aragane Y et al J Cell Biol 1998, 140 171-182) Este método permite diferenciar la muerte por necrosis de la muerte por apoptosis ya que en la necrosis se rompe la membrana citoplasmica y el ADN aparece en el medio de cultivo, mientras que en la apoptosis el ADN fragmentado permanece en el interior de la célula pues la membrana plásmica se conserva intacta (Aragane Y et al J Cell Biol 140 171-182, 1998)

Utilizando el kit Cell Death Detection ELISA^{plus} (Boehringer Mannheim, Mannheim, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante, hemos determinado la fragmentación del ADN en cultivos de células C16 (2×10^3) a las 4, 16, 24 y 48 horas Los cultivos controles no recibieron tratamiento mientras que a los cultivos experimentales se les añadió de 50 a 200 μM (Fig 3A) de la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico También se realizaron experimentos añadiendo 25 a 100 μM de la sal cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (Fig 3B) Todos los experimentos fueron realizados por triplicado en tres experimentos diferentes

Las Figuras 3A y 3B demuestran lo siguiente a) el efecto antiproliferativo del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico está mediado fundamentalmente por una actividad propapotótica, b) el catión unido a la molécula no condiciona la actividad del compuesto pues el efecto proapoptótico es similar utilizando la sal cálcica o potásica del mismo, c) el mayor efecto proapoptótico se consigue en células tratadas durante 48 horas con el compuesto, d) el máximo efecto se consigue con una concentración de 25µM para la sal cálcica y 50µM para la sal potásica, idénticas a la IC₅₀ en estudios de proliferación celular

Una vez comprobado que en el mecanismo antiproliferativo del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico participa en la muerte celular por apoptosis, valoramos cuantitativamente dicho efecto estudiando microscópicamente las células gliómicas utilizando la siguiente técnica

Detección in situ de núcleos apoptóticos (Técnica TUNEL)

Se realizaron tres experimentos independientes repetidos tres veces. Las células C6 procedentes de los cultivos controles y los procedentes de los cultivos tratados durante 24 horas con el compuesto (50µM y 100µM de la sal cálcica y potásica respectivamente) fueron adheridas a portaobjetos de vidrio donde se fijaron con una solución tamponada (pH 7,4) de paraformaldehído al 4% durante una hora a la temperatura del laboratorio. Posteriormente las células fueron lavadas y permeabilizadas con una solución al 0.1% de Triton X-100. Seguidamente las células fueron lavadas antes de aplicar la técnica TUNEL [(terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated dUTP nick and labelling (Gavriel Y, Sherman Y, Bensasson SA J Cell Biol 119 493-501, 1992)]. Utilizando un kit para detectar in situ núcleos apoptóticos (In situ Cell Death Detection Kit Boehringer Mannheim, Mannheim Alemania). Las diferentes etapas de la técnica se realizaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante del kit. Finalmente las células fueron coloreadas con verde luz (Fluka, AG, Suiza). La reacción TUNEL sólo aparece en los núcleos apoptóticos.

Aunque se obtuvieron resultados muy similares con la sal cálcica y potásica del compuesto objeto de la invención, en la memoria se presentan únicamente los

resultados obtenidos con la sal potásica del compuesto. Se contaron las células en 6 campos diferentes en 12 portaobjetos donde se habían adherido las células de 6 cultivos controles y de 6 cultivos tratados con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (100 μ M). El número total de células no apoptóticas y apoptóticas fue el siguiente

Células C6	Núcleos apoptóticos	Núcleos normales
Controles	138	5954
Tratadas	3846	354

- El número total de células tratadas es menor que el número total de células controles debido al efecto antiproliferativo del compuesto
- 10 En las imágenes de la Figura 4 se representa un área de un experimento de un cultivo control (A y B) y de otro cultivo tratado con el compuesto (C y D) en los que se empleó la técnica TUNEL. Como se muestra en las imágenes sólo se observan 2 núcleos apoptóticos en las células controles, mientras que en las células tratadas con el compuesto objeto de la invención aparecen 107 núcleos
- 15 apoptóticos y sólo 8 núcleos normales (no apoptóticos). Estos datos demuestran que el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico es un compuesto con gran actividad proapoptótica útil para inducir la apoptosis tumoral. Como se ha demostrado que el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico inhibe la apoptosis en células humanas normales (Braber R, Farine JC, Lora
- 20 GA Apoptosis 4 4111-49, 1998) este compuesto es una molécula firme candidata para el tratamiento del cáncer.
- Uno de los mecanismos implicados en el fracaso terapéutico de la quimio y la radioterapia es la ineficacia de estos tratamientos en inducir la muerte celular por apoptosis, debido fundamentalmente a la hiperexpresión de proteínas antiapoptóticas en las células tumorales (Sellers WR, Fisher DE J Clin Invest 104 1655-1661, 1999, Branch P et al Oncogene 19 3138-3145, 2000). Por
- 25 ello, los compuestos proapoptóticos pueden ser de gran utilidad clínica como coadyuvantes en el tratamiento quimio y radioterapéutico.

Una vez comprobado el efecto proapoptótico del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico hemos valorado la capacidad de este compuesto en aumentar el efecto antiproliferativo de diferentes medicamentos citostáticos. En el siguiente ejemplo se demuestra como el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico es capaz de aumentar la eficacia terapéutica de diferentes compuestos citostáticos empleados en oncología, como el cis-platino, la vincristina, el paclitaxel y el 5-fluorouracilo.

Ejemplo 3 Ensayo ilustrativo de la capacidad del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico en la quimio-potenciación

Para este estudio, hemos empleado células C6 cultivadas in vitro en las mismas condiciones que las descritas en el ejemplo 1. Se sembraron 1×10^3 células por pocillo en placas de 24 pocillos. Se realizaron tres tipos de tratamiento: a) a las 24 horas después de la siembra, las células fueron tratadas independientemente con cada uno de los siguientes fármacos, cis-platino (5 µg/ml), vincristina (0,1 µg/ml), paclitaxel (5 µg/ml) y 5-fluorouracilo (100 µg/ml); b) a las 24 horas después de la siembra, las células fueron tratadas conjuntamente con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (sal potásica, 100 µM) y con cada uno de los siguientes fármacos, cis-platino (5 µg/ml), vincristina (0,1 µg/ml), paclitaxel (5 µg/ml) y 5-fluorouracilo (100 µg/ml); c) en el momento de realizarse la siembra (Día 0), las células fueron pretratadas con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (sal potásica, 100 µM). Al día siguiente, los cultivos fueron tratados además con cada uno de los siguientes fármacos: cis-platino (5 µg/ml), vincristina (0,1 µg/ml), paclitaxel (5 µg/ml) y 5-fluorouracilo (100 µg/ml). Los cultivos controles no recibieron tratamiento durante 2 días. A las 48 horas (día 2) se valoró en todos los cultivos el número de células de idéntica forma a la usada en el ejemplo 1. Este estudio se efectuó en experimentos independientes triplicados repetidos tres veces.

En la figura 5 (A, B, C y D) se representan los histogramas de los experimentos realizados para valorar el efecto del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico en la potenciación de diferentes fármacos citostáticos. El tratamiento con cis-platino, vincristina y 5-fluorouracilo produce una inhibición del 50% en la proliferación.

de células C6, mientras que el tratamiento con paclitaxel consigue un 67% de inhibición de la proliferación celular. El tratamiento conjunto del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico + los fármacos citostáticos (cis-platino, vincristina y 5-fluorouracilo) produce una inhibición del 84% en la proliferación celular. El tratamiento conjunto con 2,5-dihidroxibencenosulfoncio + paclitaxel produce un 86% en la inhibición de la proliferación celular. Cuando los cultivos celulares son pretratados con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico y posteriormente con los siguientes citostáticos cis-platino, vincristina y 5-fluorouracilo se consigue una inhibición del 90% en la proliferación celular. Cuando se emplea el paclitaxel, la inhibición en la proliferación celular alcanza hasta el 92%.

Los resultados anteriormente expuestos demuestran que el tratamiento simultáneo del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico y de agentes quimioterapéuticos aumenta la eficacia terapéutica de los mismos y además, este efecto quimipotenciador es mayor cuando las células han sido pretratadas con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico. Estos datos apoyan el empleo del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico como tratamiento coadyuvante asociado a la quimio y radioterapia.

Ejemplo 4. Ensayo ilustrativo de la capacidad antimigratoria del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico

Este ensayo se efectuó en tres experimentos diferentes triplicados. Para valorar la capacidad del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico en la inhibición de la migración celular se utilizaron 2×10^5 células C6 cultivadas in vitro en placas de 20mm. Con ayuda de una micropipeta estéril se practicó una lesión longitudinal (día 0) en cultivos controles y en cultivos tratados con 100µM de la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico. Se realizaron fotos digitalizadas utilizando un sistema fotográfico conectado a un microscopio luminoso y con un programa de morfometría computarizada (Moticam Motic Barcelona) se delimitó el área de lesión. A las 24 horas se volvieron a obtener fotografías y se marcaron los bordes de la lesión superponiendo las primeras fotos (día 0) con las obtenidas a las 24 horas para calcular el porcentaje del área lesionada cubierta por las células migratorias. Estos valores se

representaron como porcentaje de regeneracion obtenida con el tratamiento. En la Figura 6 se representa un ejemplo tipico de un experimento control (A) y de otro experimento en el que las células fueron tratadas durante 24 horas con el compuesto objeto de la invención (B). Como se observa en esta Figura 5 las células no tratadas regeneran completamente la lesión (Fig. 6A), mientras que las células tratadas con el compuesto no son capaces de migrar y recubrir toda el área de la lesión (Fig. 6B). En la Figura 7 que representa los datos porcentuales de todos los experimentos se observa que el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico inhibe hasta un 64% la migración de células tumorales 10

Ejemplo 5 Ensayo ilustrativo de la capacidad antiangiogénica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico

Para este ensayo hemos utilizado la membrana corioalantoidea del embrión de pollo que permite testar in vivo la actividad de sustancias antiangiogénicas 15 (Zilberberg L. et al. J Biol Chem 2003, 278: 35564-35573). Como compuesto proangiogénico, hemos utilizado la forma básica del factor de crecimiento para fibroblastos (bFGF) (Meghna U. et al. Blood 2003, 102: 2108-2114). Huevos fecundados se incuban en una estufa a 37°C y una humedad del 80%. Después de 4 días se practica una apertura de la cáscara del huevo en el polo 20 más agudo del mismo para aspirar 1ml de albumina. Posteriormente se cierra la apertura con una lámina de parafina (Parafilm M Laboratory Film Chicago IL, USA). Este procedimiento permite crear una cámara de aire que impide que el embrión se adhiera a la parte superior de la cáscara. El día 13 de incubación se rompe la cáscara a nivel de la cámara de aire para poder efectuar el 25 tratamiento. Veinte embriones son tratados con 5µl de una solución de 3µg de bFGF + 0.1% de heparina, embebida en un disco de papel de nitrocelulosa. Seguidamente se sella la cáscara con lámina de parafina. Al día siguiente, en la mitad de los embriones (n=10) se produce la apertura de la cáscara para 30 empapar de nuevo el disco de papel de nitrocelulosa con 100 µM de sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico disuelta en suero fisiológico (5µl). De nuevo se vuelve a cerrar la apertura de la cáscara con lámina de

parafina El día 17 termina el experimento fotografiándose los discos de nitrocelulosa para su estudio comparativo

En la Figura 8 se presentan dos imágenes correspondientes a un embrión tratado con 3 µg de bFGF + 0,1% de heparina (A) y a otro al que se añadió al

5 siguiente día además 100 µM de una solución de sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (B) En la imagen A se observa como el disco de nitrocelulosa aparece invadido por vasos sanguíneos, mientras que en la imagen B se aprecia una escasísima invasión vascular en el disco La cuantificación morfométrica de las imágenes de los discos de nitrocelulosa
10 utilizando un sistema computarizado (Moticam Motic Barcelona) muestra el efecto antiangiogénico del compuesto (área del disco cubierta por vasos sanguíneos en embriones tratados con bFGF + heparina = $35 \pm 8,6\%$ vs área del disco cubierta por vasos sanguíneos en embriones tratados con bFGF + heparina + sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico = $2 \pm 1,5\%$,
15 $p < 0,0001$, test de student no pareado) Efectos similares se obtuvieron utilizando 50 µM de la sal cálcica del compuesto Este experimento demuestra que el compuesto, objeto de la presente invención, posee actividad antiangiogénica al ser capaz de neutralizar el efecto angiogénico inducido por el bFGF

20

Ejemplo 6 Ensayo sobre lesiones psoriásicas

Para este estudio hemos empleado la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico formulada al 2,5 y 5% en forma de crema, por ser este tipo de formulación un procedimiento habitual para el tratamiento tópico de
25 enfermedades cutáneas Las concentraciones elegidas de las sales del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico se encuentran dentro del rango de las concentraciones utilizadas para el tratamiento de la retinopatía diabética 6 comprimidos diarios de 500mg de la sal cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (Benakis A et al Thérapie 1974, 29 211-219) Como
30 fase acuosa de la crema hemos utilizado agua destilada La fase grasa de la misma puede estar constituida por alcohol cetílico, alcohol esteárico o vaselina El span es un emulgente eficaz en la elaboración de la crema Aunque ambas

formulaciones (2,5 y 5%) del producto muestran ser eficaces clínicamente, el mayor beneficio terapéutico se obtiene con la concentración al 5%. Por ello, presentamos los resultados obtenidos con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico formulado en forma de crema al 5%. El siguiente ejemplo

5 ilustra la formulación de una crema eficaz en el tratamiento tópico de la psoriasis y no debe ser considerado limitativo del alcance de la invención

I - Parte activa (sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico al 5,6%)

II - Parte inactiva Como excipientes se pueden utilizar alcohol cetílico (2,5%), alcohol estearílico (2,5%), vaselina líquida (30%), vaselina filante (20%),

10 sorbinato deato (5%) y agua destilada (c s p 100g)

La eficacia clínica del tratamiento fue evaluada de acuerdo con el índice DEI que cuantifica los signos de descamación (D), eritema (E) e infiltración (I) a los que se asignó la siguiente valoración (0) ausente, (1) leve, (2) moderada y (3) severa (Freeman AK et al J Am Acad Dermatol 2003, 48 564-568) En la Figura

15 9 aparecen tres imágenes antes del tratamiento, a los seis y a los trece días de tratamiento de una misma placa psoriásica crónica localizada en la zona de extensión del codo izquierdo tratada con la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico al 5%. Como puede observarse, el tratamiento tópico dos veces al día con una crema conteniendo la sal potásica del ácido
20 2,5-dihidroxibencenosulfónico produce precozmente (6 días) un "aclaramiento" muy notable de la placa con desaparición casi total de la hiperqueratosis. La eficacia terapéutica de la crema es más evidente al final de la segunda semana de tratamiento. El tratamiento produce una reducción importante de los valores globales del índice DEI (DEI global pretratamiento = $6 \pm 1,57$ vs DEI global
25 postratamiento = $1 \pm 0,58$, $p < 0,0001$, test de student no pareado)

Leyenda de figuras

- 1 Histograma que representa el efecto antiproliferativo del tratamiento con diferentes concentraciones de las sales (A) cálcica y (B) potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico en cultivos de células C6 después de 48 horas de tratamiento Ordenadas Absorbancia a 595 nm, Abcisas concentración μM
- 2 El panel A representa el aspecto a las 48 horas de un cultivo control de células C6 El panel B muestra una imagen de un cultivo de células C6 tratadas durante 48 horas con $50\mu\text{M}$ del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (sal cálcica) El panel C es un aspecto de un cultivo de células C6 tratadas durante 48 horas con $100\mu\text{M}$ de la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico
- 3 Histogramas representativos en donde se observa que el efecto antiproliferativo del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico no es debido a necrosis (histograma blanco) sino a apoptosis (histograma rayado) A Tratamiento con la sal cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico B Tratamiento con la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico Ordenadas Absorbancia a 405 nm, Abcisas tiempo en horas
- 4 Imágenes de células C6 gliómicas procesadas con la técnica TUNEL para detectar in situ células apoptóticas Los núcleos apoptóticos aparecen oscuros y los núcleos y citoplasma de las células no apoptóticas aparecen de color claro Las flechas indican núcleos apoptóticos A y B células controles C y D células tratadas con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico Las fotografías B y D corresponden a una ampliación de los recuadros de las fotografías A y C, respectivamente
- 5 Histogramas demostrando el efecto quimipotenciador (valorado como efecto antiproliferativo) del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, con diferentes compuestos citostáticos A) Cis-platino ($5\mu\text{g/ml}$), B) Vincristina ($0.1\mu\text{g/ml}$), C) Paclitaxel ($5\mu\text{g/ml}$) y D) 5-fluorouracilo ($100\mu\text{g/ml}$) Ordenadas Absorbancia a 595 nm, Abcisas histograma blanco (control), punteado (citostático, día 1), histograma rayado (ácido 2,5-

dihidroxibencenosulfónico + citostático, día 1), histograma a cuadros (ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (día 0) + citostático, día 1)

- 6 Imágenes fotográficas de la migración celular en un experimento control (A) y en otro experimento en donde las células fueron tratadas con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (B) Las células controles regeneran totalmente una lesión practicada en el cultivo, mientras que la migración celular de las células tratadas con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico es incapaz de cubrir totalmente el área lesionada del cultivo Las líneas horizontales delimitan la lesión longitudinal inicial practicada en los cultivos
- 7 Histograma representando la capacidad migratoria de las células C6 en cultivos controles (histograma blanco) y en cultivos tratados con el ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico (histograma negro) La capacidad migratoria se expresa (ordenadas) como el porcentaje de regeneración (porcentaje de área cubierta de una lesión longitudinal practicada en los cultivos)
- 8 Muestra imágenes de dos embriones de pollo de 17 días de incubación El panel A corresponde a un embrión tratado con 3 μ g de bFGF + 0,1% de heparina El panel B muestra el aspecto de un embrión tratado con 3 μ g de bFGF + 0,1% de heparina + 100 μ M de la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico En el panel A se puede observar el efecto antiangiogénico del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, pues el disco de nitrocelulosa utilizado como vehículo liberador de sustancia aparece desprovisto de vasos casi en su totalidad
- 9 Imágenes de una placa psoriasis hiperqueratósica localizada en la región posterior del codo izquierdo La imagen A representa el aspecto de la placa psoriasis antes de iniciarse el tratamiento La imagen B es un aspecto de la misma placa tras seis días de tratamiento con una crema al 5% conteniendo como componente activo la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico La imagen C muestra el aspecto de la placa psoriasis tras dos semanas de tratamiento con la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico formulada al 5% Los números que aparecen en las imágenes corresponden a la fecha en que se realizaron las fotografías

REIVINDICACIONES

24
Ver folio 51
(modific)

- 1 - Uso del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico o de cualquiera de sus sales
5 farmacéuticamente aceptables en la fabricación de medicamentos de
aplicación en el tratamiento de enfermedades angiodependientes
- 2 - Uso según la reivindicación 1 en que la enfermedad angiodependiente
presenta además una disminución de la apoptosis
- 10 3 - Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 en el que el
medicamento fabricado es de aplicación en el tratamiento del cáncer
- 4 - Uso según la reivindicación 3 caracterizado porque el medicamento
15 fabricado se utiliza como potenciador del efecto antiproliferativo de los
fármacos citostáticos, en el tratamiento del cáncer
- 5 - Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque la
sal utilizada preferentemente en la fabricación del medicamento es la sal
20 potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico
- 6 - Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 caracterizado porque la
sal utilizada preferentemente en la fabricación del medicamento es la sal
cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico
- 25 7 - Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 6 en que el
medicamento fabricado comprende además una cantidad adecuada de al
menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
- 30 8 - Uso según la reivindicación 1 en el que el medicamento fabricado es de
aplicación en el tratamiento de la psoriasis

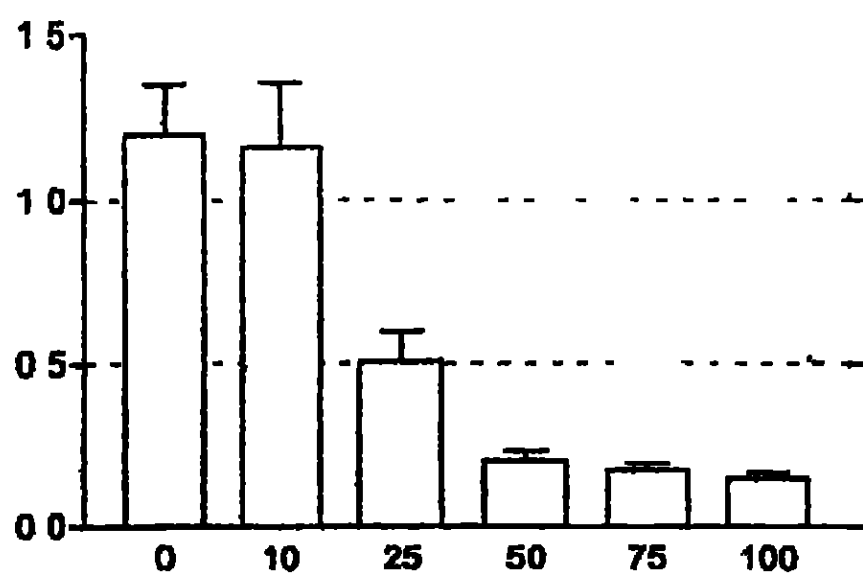
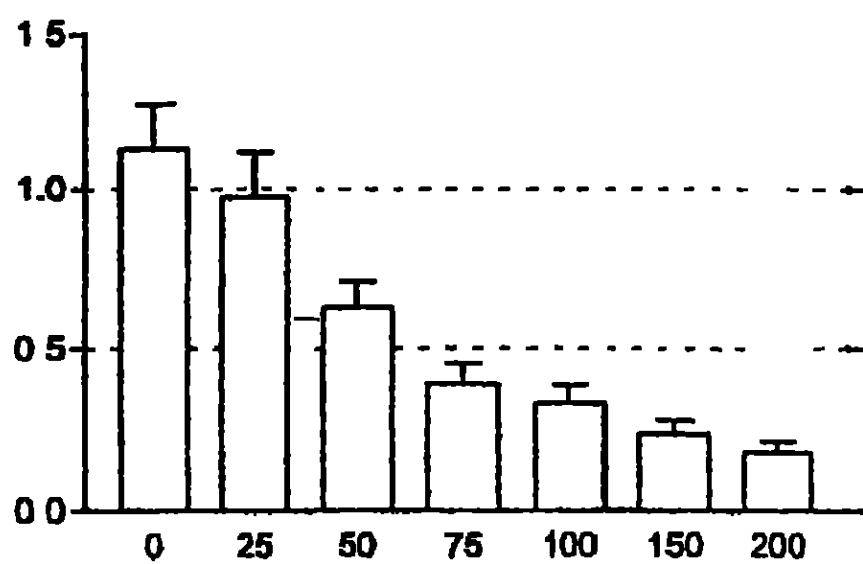
- 9 - Uso segun la reivindicación 8 caracterizado porque la sal utilizada preferentemente en la fabricación del medicamento es la sal potásica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico
- 5 10 - Uso segun la reivindicación 8 caracterizado porque la sal utilizada preferentemente en la fabricación del medicamento es la sal cálcica del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico
- 10 11 - Uso segun cualquiera de las reivindicaciones anteriores 8 a 10 en que el medicamento fabricado comprende además una cantidad adecuada de al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable
- 12 - Uso segun cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque el medicamento consiste en una formulación de aplicación tópica
- 15 13 - Uso segun la reivindicación 12, caracterizado porque el medicamento se trata de una crema o pomada cuya composición comprende
- 20 - Una cantidad farmacéuticamente eficaz del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico o de cualquiera de sus sales farmacéuticamente aceptables
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un alcohol
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un emulgente
- Una cantidad farmacéuticamente aceptable de al menos un excipiente formador de una fase lipídica, particularmente vaselina
- 25 - Agua destilada
- 14 - Uso segun la reivindicación 13, caracterizado porque el medicamento es una crema o pomada que presenta una composicion que comprende
- 30 5% de la sal potásica del ácido 2,5-dihidrobencenosulfónico
2,5% alcohol cetílico
2,5% alcohol esteárico

20

30% vaselina líquida
20% vaselina filante
5% span
c s p 100g de agua destilada

5

1 / 9

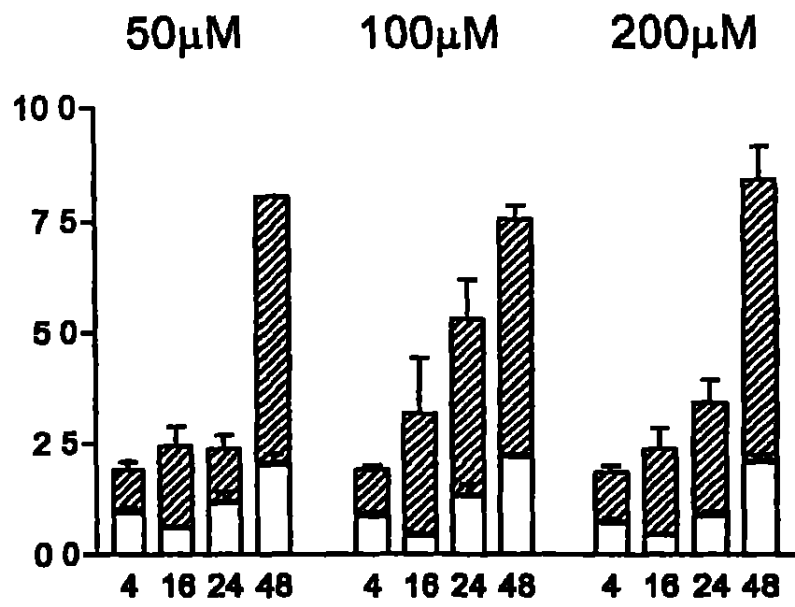
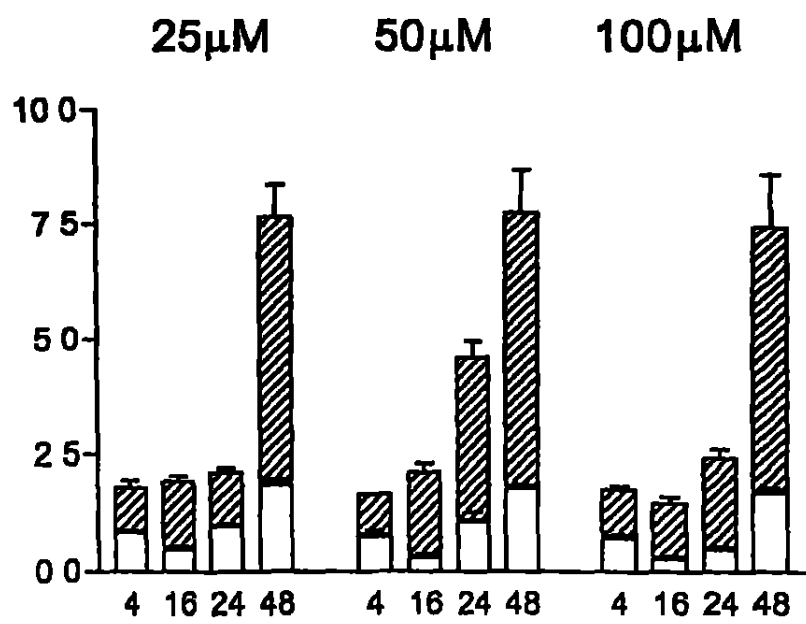
**A****B****FIG. 1**

2 / 9



FIG. 2

3 / 9

A**B****FIG. 3**

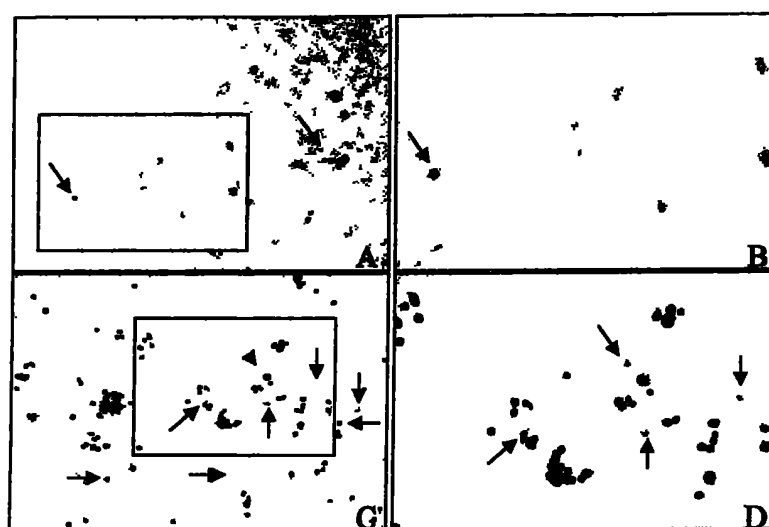


FIG. 4

31

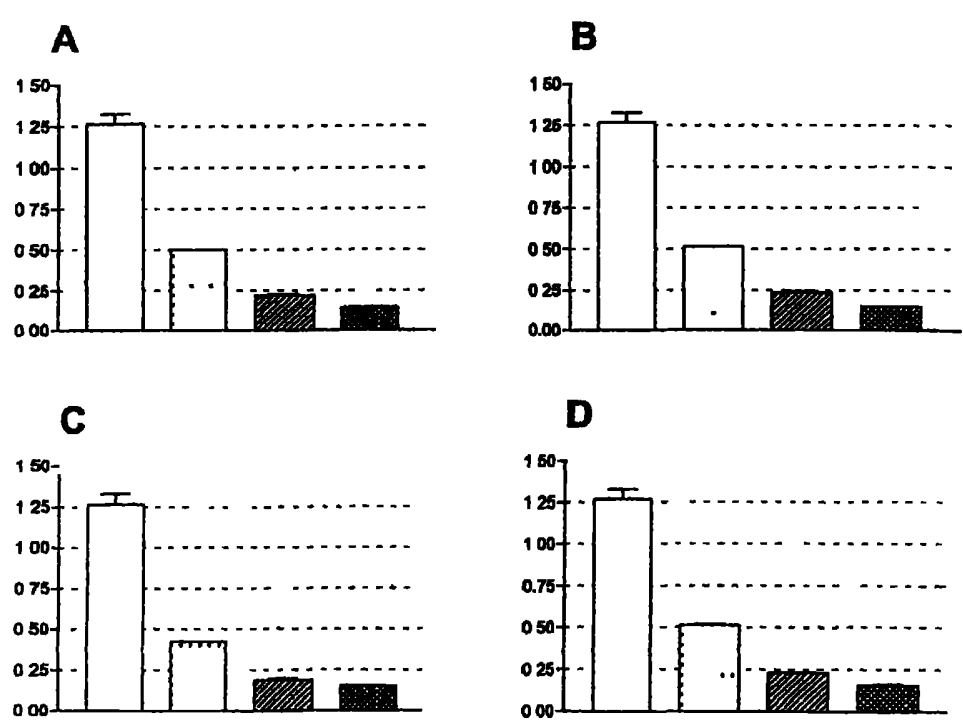


FIG. 5

5/9

31

	B

FIG. 6

52

7 / 9

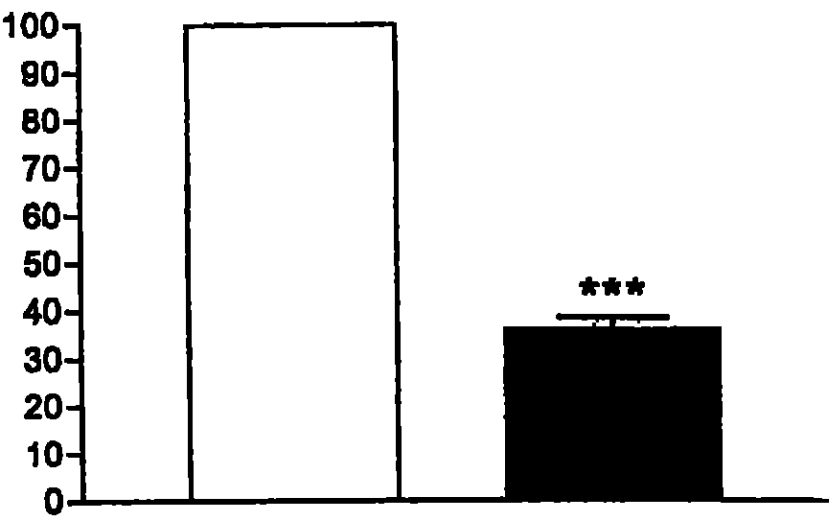


FIG. 7

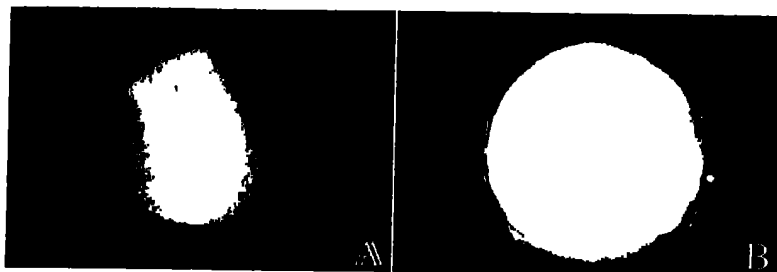


FIG. 8

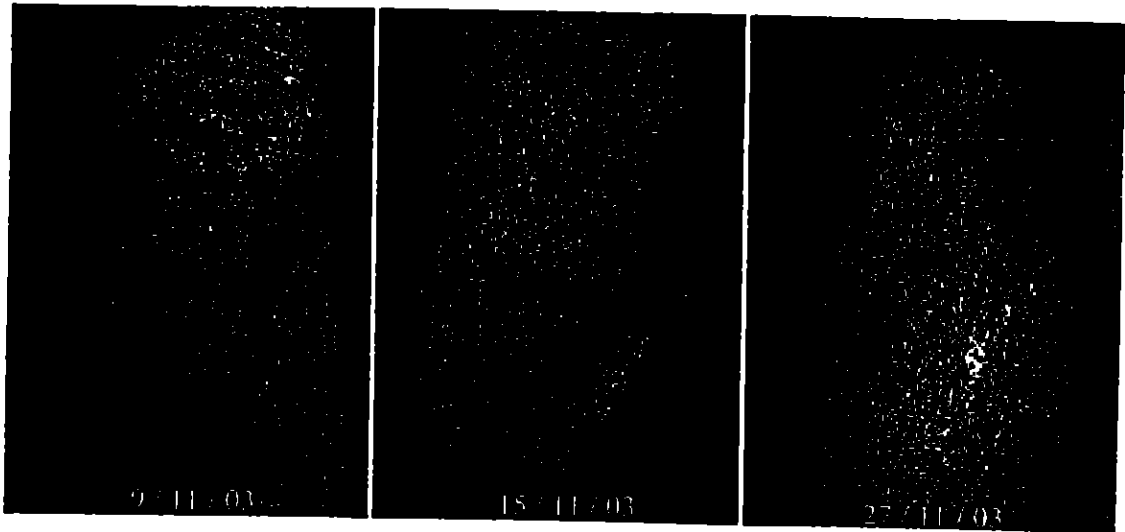


FIG. 9



Oficina Española
de Patentes y Marcas

Acuse de Recibo

Por la presente, acusamos recibo de su solicitud de tratamiento de una solicitud internacional de acuerdo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes como sigue

Número de presentación	300000216	
Solicitud Internacional número	PCT/ES2005/070017	
Fecha de recepción	16 febrero 2005	
Oficina Receptora	Oficina Española de Patentes y Marcas, Madrid	
Referencia del expediente del solicitante o mandatario	PCT183	
Solicitante	INVESTREAD EUROPA, S L	
Número de solicitantes	2	
País	ES	
Título de la invención	USO DEL ACIDO 2,5-DIHIIDROXIBENCENOSULFONICO, EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS DE APLICACION EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANGIODEPENDIENTES	
Documentos presentados	Pct101 PDF eolf-appb-P000002 pdf eolf-appb-P000004 pdf eolf-fees.xml eolf-requ.xml PCT101 GML referenc.inf	eolf-appb-P000001 pdf eolf-appb-P000003 pdf eolf-appb.xml eolf-pkda.xml pct101 1WO pct101u gml validation-log xmi
Presentado por	CN=NOMBRE ILLESCAS TABOADA MANUEL - NIF 05201779F,OU=500690102,OU=FNMT Clase 2 CA,O=FNMT,C=ES	
Método de presentación	Online	
Fecha y hora de expedición del recibo	16 febrero 2005, 17 05 27	
Información oficial	F4 C0 E1 A9 45 65 BA F0 F2 B7 52 26 DA 08 81 DC 83 8	

PETITORIO PCT

Impresión (original en formato electrónico)

0	Para uso de la oficina receptora únicamente	
0-1	Solicitud Internacional No.	
0-2	Fecha de presentación internacional	
0-3	Nombre de la Oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"	
0-4	Formulario PCT/RO/101 Petitorio PCT	
0-4-1	Preparado usando	PCT Online Filing Version 3 50 (Build 0001 164)
0-5	Petición El abajo firmante pide que la presente solicitud internacional sea tramitada con arreglo al Tratado de Cooperación en materia de Patentes	
0-6	Oficina receptora (Indicada por el solicitante)	Oficina Española de Patentes y Marcas (RO/ES)
0-7	Referencia al expediente del solicitante o del mandatario	PCT183
I	Título de la invención	USO DEL ACIDO 2,5-DIHIROXIBENCENOSULFONICO, EN LA FABRICACION DE MEDICAMENTOS DE APLICACION EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANGIODEPENDIENTES.
II	Solicitante	
II-1	Esta persona es	Solicitante únicamente
II-2	Solicitante para	todos los Estados salvo los Estados Unidos de América
II-4	Nombre	INVESTREAD EUROPA, S L
II-5	Dirección	C/ Dr. Guíu, 36 28035 Madrid España
II-6	Estado de nacionalidad	ES
II-7	Estado de domicilio	ES

PETITORIO PCT

Impresión (original en formato electrónico)

III-1	Solicitante y/o inventor	
III 1 1	Esta persona es.	solicitante e inventor
III-1-2	Solicitante para	Estados Unidos de América únicamente
III-1-4	Nombre (APELLIDOS, Nombre)	CUEVAS SANCHEZ, Pedro
III-1-5	Dirección	Dr. Guiu, 36 28035 Madrid España
III-1-6	Estado de nacionalidad	ES
III-1-7	Estado de domicilio	ES
IV-1	Mandatario o representante común, o dirección para la correspondencia La persona identificada a continuación se nombra/ha sido nombrada para actuar en nombre del/de los solicitante(s) ante las administraciones internacionales competentes como:	Mandatario
IV-1-1	Nombre (APELLIDOS Nombre)	ELZABURU, Alberto de
IV-1-2	Dirección	C/ Miguel Angel, 21 28010 Madrid España
IV-1-3	No. de teléfono	0034917009400
IV-1-4	No. de facsimil	0034913193810
IV-1-5	Correo electrónico	elzaburu@elzaburu es
IV 1-6	Nº de registro del mandatario en la Oficina	053432.1
V	DESIGNACIONES	
V-1	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.	
VI-1	Reivindicación de prioridad de una solicitud nacional anterior	
VI-1-1	Fecha de presentación	17 Febrero 2004 (17 02.2004)
VI-1-2	Número	200400371
VI-1-3	País	ES
VI-2	Petición de documento de prioridad Se ruega a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la(s) solicitud(es) anterior(es) identificada(s) supra como punto(s)	VI-1

PCT183

PETITORIO PCT

Impresión (original en formato electrónico)

VI-1	Administración encargada de la búsqueda internacional elegida	Oficina Española de Patentes y Marcas (ISA/ES)	
VI-2	Petición para que se utilicen los resultados de la búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda		
VI-2-1	Fecha	17 Febrero 2004 (17 02.2004)	
VI-2-2	Número	ES200400371	
VI-2-3	País (u Oficina regional)	ES	
VIII	Declaraciones	Número de declaraciones	
VIII-1	Declaración sobre la identidad del inventor	-	
VIII-2	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, para solicitar y que le sea concedida una patente	-	
VIII-3	Declaración sobre el derecho del solicitante, en la fecha de presentación internacional, a reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	-	
VIII-4	Declaración sobre la calidad de inventor (sólo para la designación de los Estados Unidos de América)	-	
VIII-5	Declaración sobre las divulgaciones no perjudiciales o las excepciones a la falta de novedad	-	
IX	Lista de verificación	número de hojas	fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-1	Petitorio (incluidas las hojas de declaración)	4	✓
IX-2	Descripción	17	✓
IX-3	Reivindicaciones	3	✓
IX-4	Resumen	1	✓
IX-5	Dibujos	9	✓
IX-7	TOTAL	34	
	Elementos de acompañamiento	documento(s) en papel adjunto(s)	fichero(s) electrónico(s) adjunto(s)
IX-8	Hoja de cálculo de tasas	-	✓
IX-17	Soporte físico PCT-SAFE	-	-
IX-19	Figura de los dibujos que debe acompañar el resumen		
IX-20	Idioma de presentación de la solicitud internacional	castellano	
X-1	Firma del solicitante, del mandatario o del representante común	(PKCS7 Firma Digital)	
X-1-1	Nombre (APELLIDOS Nombre)	ELZABURU, Alberto de	
X-1-2	Nombre del firmante		
X-1-3	Calidad		

PARA USO DE LA OFICINA RECEPTORA ÚNICAMENTE

10-1	Fecha efectiva de recepción de la pretendida solicitud internacional	
10-2	Dibujes	
10-2 1	Recibido	
10-2-2	No recibido	
10-3	Fecha efectiva de recepción, rectificada en razón de la recepción ulterior pero dentro del plazo, de documentos o de dibujos que completan la pretendida solicitud internacional	
10-4	Fecha de recepción, dentro del plazo, de las correcciones requeridas según el Artículo 11(2) del PCT	
10-5	Administración encargada de la búsqueda internacional	ISA/ES
10-6	Transmisión de la copia para la búsqueda diferida hasta que se pague la tasa de búsqueda	

PARA USO DE LA OFICINA INTERNACIONAL ÚNICAMENTE

11-1	Fecha de recepción del ejemplar original por la Oficina Internacional	
------	---	--

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
25 de Agosto de 2005 (25.08.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/077352 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
A61K 31/185, A61P 35/00, 17/06

(21) Número de la solicitud internacional.
PCT/ES2005/070017

(22) Fecha de presentación internacional.
16 de Febrero de 2005 (16.02.2005)

(25) Idioma de presentación. español

(26) Idioma de publicación. español

(30) Datos relativos a la prioridad.
P200400371 17 de Febrero de 2004 (17.02.2004) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
INVESTREAD EUROPA, S.L. [ES/ES], C/ Dr. Gulu, 36,
E-28035 Madrid (ES).

(72) Inventor; o

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente) CUEVAS
SANCHEZ, Pedro [ES/ES] Dr Gulu, 36, E-28035
Madrid (ES).

(74) Mandatario: ELZABURU, Alberto de, C/ Miguel An
gel 21 E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG AL, 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, GR, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN IS, JP KE, KG KP KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT
LU LV MA, MD, MG, MK, MN MW MX, NZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG PH, PL, PT, RO, RU SC, SD, SE, 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, KE, LS, MW MZ, NA, SD SL, SZ, TZ,
UG, ZM ZW) euroamática (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, IS, IT, LI, 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).

Publicada

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivin-
dicaciones y para ser republicada si se reciben modifica-
ciones

Para códigos de dos 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

(54) Title: USE OF 2,5-DIHYDROXYBENZENESULPHONIC ACID IN THE PRODUCTION OF MEDICAMENTS FOR THE
TREATMENT OF ANGIODEPENDENT DISEASES SUCH AS CANCER AND PSORIASIS

(54) Título USO DEL ÁCIDO 2,5 DIHIDROXIBENCENOSULFÓNICO, EN LA FABRICACIÓN DE MEDICAMENTOS DE
APLICACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ANGIOGÉNICAS COMO EL CÁNCER Y LA PSORIASIS

(57) Abstract: The invention relates to the use of 2,5-dihydroxybenzenesulphonic acid in the production of medicaments for the
treatment of angiodependent diseases. More specifically the invention relates to the use of the aforementioned compound and, in
particular, the calcium and potassium salts thereof for the treatment of two angiodependent diseases which present a reduction in
apoptosis namely cancer and psoriasis. The invention also discloses the antiproliferative, antimigratory antiangiogenic and proapop-
totic capacity of said family of compounds in non-quiescent cells. In addition, the invention details the potentiating effect of said
compounds on known cytostatic medicines in the treatment of tumours and, specifically on gliomas. The invention further relates
to the therapeutic efficacy of said compounds based on the combined antiproliferative, antiangiogenic and proapoptotic capacities
thereof in the treatment of chronic psoriatic plaques

(57) Resumen Uso del ácido 2,5-dihidroxibencenosulfónico, en la fabricación de medicamentos de aplicación en el tratamiento
de enfermedades angiodependientes. La invención cubre la aplicación de este compuesto y particularmente de sus sales cálcica y
potásica, en el tratamiento de dos enfermedades angiodependientes y que presentan disminución de la apoptosis, como son el cáncer
y la psoriasis. La invención pone de manifiesto la capacidad antiproliferativa, antimigratoria, antiangiogénica y proapoptótica de
esta familia de compuestos en células no quiescentes. Asimismo refleja el efecto potenciador de estos compuestos sobre conocidos
fármacos citostáticos en el tratamiento de tumores, en concreto sobre gliomas. Por último se pone de manifiesto la eficacia terapéutica
de estos compuestos, basada en la combinación de sus capacidades antiproliferativa, antiangiogénica y proapoptótica, en el tratamiento
de placas psoriáticas crónicas.

WO 2005/077352 A1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RS 2005/070017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61K 31/185, , A61P 35/00, A61P 17/06

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)

IPC⁷ A61K

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 practicable, search terms used)

CIBEPAT,EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOUR A.F. & SALAM S. Preliminary clinical study with calcium dobesilate in fibrocystic disease of the breast, a pilot study. Invasive Treatment. 1986, Volume 12, N° 3, pages 233-242 The whole document.	1,2,5-7
X	RUIZ, E. & TEJERINA, T. Calcium dobesilate increases endothelium-dependent relaxation in endothelium-injured rabbit aorta. Pharmacological Research. 1998, Volume 38, N° 5, pages 361-366. (abstract) HCAPLUS [on line] [recovered on 02.02.2005] Recovered from STN International, Columbus, Ohio (RLIU). Access Nr 1999:6013	1,6
A	GRABER, R. y col. Calcium dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells from oxidation and apoptosis. Apoptosis. 1998, Volume 3, N° 1, pages 41-49 (abstract) HCAPLUS [on line] [recovered on 02.02.2005] Recovered from: STN International, Columbus, Ohio (RLIU.) Access Nr 1998:171183	1,2,6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C

☐ See patent family 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 considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document number of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2005 (13 06 05)

Date of mailing of the international search report

22 June 2005 (22 06 05)

Name and mailing address of the ISA/

SPTO

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2005/070017

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ A61K 31/185, , A61P 35/00, A61P 17/06

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)

IPC⁷ A61K

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 practicable, search terms used)

CINEPAT,EPODOC, REGISTRY, HCAPLUS, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NOUR A.F. & SALAM S Preliminary clinical study with calcium dobesilate in fibrocystic disease of the breast, a pilot study. Invasive Treatment. 1986, Volume 12, N° 3, pages 233-242 The whole document.	1,2,5-7
X	RUIZ, E. & TEJERINA, T Calcium dobesilate increases endothelium-dependent relaxation in endothelium-injured rabbit aorta. Pharmacological Research. 1998, Volume 38, N° 5, pages 361-366. (abstract) HCAPLUS [on line] [recovered on 02.02.2005] Recovered from STN International, Columbus, Ohio (HE.UU). Access Nr 1999:6013	1,6
A	GRABER, R. y col. Calcium dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells from oxidation and apoptosis. Apoptosis. 1998, Volume 3, N° 1, pages 41-49 (abstract) HCAPLUS [on line] [recovered on 02 02 2005] Recovered from: STN International, Columbus, Ohio (HE.UU.) Access Nr 1998:171189.	1,2,6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

^a 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

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

"I" 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, each combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 June 2005 (13 06 05)

Date of mailing of the international search report

22 June 2005 (22 06 05)

Name and mailing address of the ISA/

SPTO

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No

Alberto de Izaburu
Miguel A Baz
Enrique Armijo
Luis H de Larramendi
Doris Bardin
Roberto Martinez
Antonio Tervin
Antonio Castán
Ignacio D Rivera Elizaburu
Jesús Gómez Montero
Luis Beneyto
Manuel Hiscas

Javier Cervera
Begoña Larrondo
Heinrich Möhring
Juan Antonio Rubiano
Xavier Lamiquiz
José Ignacio San Martín
Miguel Ángel Medina
Luis Baz
Ramón Cofrades
Victor Carbayo
Enrique Armijo Ch
Javier Filiz-Lasquetty
Concepción Chacón

S/Your ref

Ana Donate
Catherine Bonzon
Juan José Caselles
Fernando Barilla
Rosa Torrecillas
Laura Alonso
Javier Uceda-Romero
Pedro Sotillo
Luis Soriano
Juan M Sáiz de Marín
Francisco J Sáiz
Carlos Morán M
Juan Antonio Romero
Sofía D Rivera Elizaburu

A Vila
L Moreledo
B Armijo
M Sáiz Gordon
C Sanz
M Vázquez
M García Muñoz
M Amores
R de la Calina
I Navarro
F Fontecha

N/Our ref
MIT/PCT-183

Contratantes de
Julio de Vascorrendo 1885-1888
F de Elizaburu Vascorrendo 1888-1921
Alberto de Elizaburu F 1920-1974
Oscar de Elizaburu F 1924-1985
Oficina Vascorrendo Sres Elizaburu

Abogados y Agentes
P Industrial e Intelectual

Agentes Europeos de Patentes
European Patent Attorneys

Agentes Europeos de Marcas
ante la OAMI/OHIM Alicante
European TM Attorneys

Ingenieros, Biólogos
Físicos y Químicos

Agente Registrador
ES (ESNIC) ES (EURid)
Traductores Jurados

Teléfono (34) 91 700 9400
Telefax (34) 91 319 3810
Videocart (34) 91 702 0788
Correo-e elizaburu@elizaburu.es
Pag web www.elizaburu.es

Miguel Ángel, 21
28010 Madrid, España

44
WIPO
34 Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Suiza

20 July 2006

BY FAX 00 41 22 7401435

CONFIRMATION BY COURIER

VERY URGENT MATTER

Re, **Internacional Application no PCT/ES2005/070017**

Dear Sirs,

We ask you kindly to note that in the above international application, filed on 16 February 2005 at the Spanish Patent Office as Receiving Office, there has been a change of ownership relating to one of the applicants

Present applicant **INVESTREAD EUROPA, S.L**
Address **C/ Dr Guu, 36**
28035 Madrid, Spain

New applicant **ACTION MEDICINES, S L**
Address **Costa Brava 14B, 7ªA, pt 2**
28034 Madrid, Spain

We are sending you herewith a Power of Attorney form signed by the new applicant

Further on, according to Rule 92bis 1 PCT, please add the following inventors, which should also be named as applicants only for the designation of the United States

Antonio ROMERO GARRIDO
Address Fuente del Alamo
28400 Collado Villalba, Madrid, Spain

Rosa María LOZANO PUERTO
Address Emiliano Barral 7, Esc 1, 8ºD
28043 Madrid, Spain

Guillermo GIMENEZ GALLEGO
Address Maldonado 1
28006 Madrid, Spain

Serafin VALVERDE LOPEZ
Address Torrelaguna 123, piso 8-C
28043 Madrid, Spain

We are also enclosing power of attorney forms duly signed by the added applicants/inventors

Please record the above mentioned requested changes before 17 August 2006 (expiration of 30 months from the priority date)

Yours faithfully,

ELZABURU

Alberto de Elzaburu, P P

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

78
46

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesion de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invencion ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

 DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotografica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

F b B
Firma Responsable

Fecha 31 JUL

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E mail info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá D C Colombia

Folios 46 y 47 together

