



No. 13-015329- -00000-0000

Fecha: 2013-01-28 16:35:39

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Ita. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONAL

Act.411 PRESENTACION

Folios: 19

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

TRATAMIENTO DE QUELOIDE

54. TITULO _____

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

AETHERAPEUTICS

DOMICILIO _____

SASKATOON, SASKATCHEWAN, CANADÁ

74. APODERADO _____

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

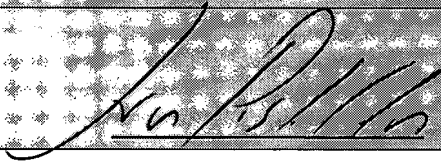
22. SANTAFE DE BOGOTÀ, D.C. _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-015329- -00000-0000 Fecha: 2013-01-28 16:35:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 19 radicación
---	---

AS. 123.233

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/CA2011/050396	Fecha 28.06.2011
Publicación Internacional No.		WO 2012/000113	Fecha 05.01.2012
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
TRATAMIENTO DE QUELOIDE			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
1. APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL NOMBRE IDENTIFICACIÓN TIPO			
1. ADETHERAPEUTICS			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		2-410 Downey Road, Innovation Place Research Park, S7N 4N1	No. TELÉFONO
CIUDAD		Saskatoon	CORREO ELECTRÓNICO
DEPARTAMENTO/ESTADO		Saskatchewan	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		CA	CA
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. OBAYAN		Adebola O.E.	CA
2. SINGH		Sanjeev	CA
3. YUZDEPSKI		Brenda, Collen, Joyce	CA
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. CA	Saskatchewan	Saskatoon	711 Pezer Court, S7S 1J7
2. CA	Saskatchewan	Saskatoon	1006 Emmeline Place, S7J 5G7
3. CA	Saskatchewan	Saskatoon	133-750 Spadina Crescent East, S7K 3H3
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja de información complementaria.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
CADENA SARMIENTO		JUAN PABLO	C.C. 80.410.337 T.P. 57492
DIRECCIÓN		Calle 70A 4 41	No. TELÉFONO 7442200
CIUDAD		Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO
PAÍS		CO	No. RADICACIÓN O PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. US		US	61/359,053 2010.06.28
2.			
3.			

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado o número de registro.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 12-31887, 12-108678	Fecha: 24.01.2013
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 5-17		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 5		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar:	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

- (51) International Patent Classification:
A61K 38/05 (2006.01) *A61P 17/02* (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/CA2011/050396

(22) International Filing Date:
28 June 2011 (28.06.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/359,053 28 June 2010 (28.06.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ADE-THERAPEUTICS [CA/CA]; 2-410 Downey Road, Innovation Place Research Park, Saskatoon, Saskatchewan S7N 4N1 (CA).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OBAYAN, Adebola O.E. [CA/CA]; 711 Pezer Court, Saskatoon, Saskatchewan S7S 1J7 (CA). SINGH, Sanjeev [CA/CA]; 1006 Emmeline Place, Saskatoon, Saskatchewan S7J 5G7 (CA). YUZDEPSKI, Brenda, Collen, Joyce [CA/CA]; 133-750 Spadina Crescent East, Saskatoon, Saskatchewan S7K 3H3 (CA).

(74) Agent: BATTISON WILLIAMS DUPUIS; 2157 Henderson Highway, Winnipeg, Manitoba R2G 1P9 (CA).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

 - with international search report (Art. 21(3))
 - before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

WO 2012/000113 A1

(54) Title: KELOID TREATMENT

(57) Abstract: Due to a long-standing interest in scar reduction, alanyl-glutamine was tested for ability to treat keloid scars, despite the difficulties associated with delivering compounds above a certain size threshold across the skin barrier to the dermis where new skin is formed. Surprisingly, it was found that a dermal application formulation of alanyl-glutamine was effective in reducing the severity and/or preventing the formation of keloid scars.

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACIÓN INTERNACIONAL EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
5 de Enero de 2012 (05.01.2012)

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/000113 A1

PCT

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 38/05 (2006.01) **A61P 17/02** (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
- (21) No. Solicitud Internacional: PCT/CA2011/050396
- (22) Fecha de Presentación Internacional:
28 de Junio de 2011 (28.06.2011)
- (25) Idioma de Presentación: Inglés
- (26) Idioma de Publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la Prioridad:
61/359,053 28 de Junio de 2010 (28.06.2010) US
- (71) Solicitante (para todos los países destinatarios con excepción de US): **ADETHERAPEUTICS** [CA/CA]; 2-410 Downey Road, Innovation Place Research Park, Saskatoon, Saskatchewan S7N 4N1 (CA).
- (72) Inventor, e
- (75) Inventor/Solicitante (para US únicamente): **OBAYAN, Adebola O.E.** [CA/CA]; 711 Pezer Court, Saskatoon, Saskatchewan S7S 1J7 (CA). **SINGH, Sanjeev** [CA/CA]; 1006 Emmeline Place, Saskatoon, Saskatchewan S7J 5G7 (CA). **YUZDEPSKI, Brenda, Collen, Joyce** [CA/CA] 133-750 Spadina Crescent East, Saskatoon, Saskatchewan S7K 3H3 (CA).
- (74) Agentes: **BATTISON WILLIAMS DUPUIS**; 2157 Henderson Highway, Winnipeg, Manitoba R2G 1P9 (CA).

Países designados (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Países designados** (a menos que se indique lo contrario para cada clase de protección regional disponible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones bajo la Regla 4.17:
— With international search report (Art.21(3))
— Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in te event of receipt of amendments (Rule 48.2 (h))

(54) Title: KELOID TREATMENT

(57) Abstract: Due to a long-standing interest in scar reduction, alanyl-glutamine was tested for ability to treat keloid scars, despite the difficulties associated with delivering compounds above a certain size threshold across the skin barrier to the dermis where new skin is formed. Surprisingly, it was found that a dermal application formulation of alanyl-glutamine was effective in reducing the severity and/or preventing the formation of keloid scars.

WO 2012/000113 A1

TRATAMIENTO DE QUELOIDE

INFORMACIÓN DE LA SOLICITUD ANTERIOR

La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 61/359,053, presentada el 28 de junio de 2010.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las adhesiones son depósitos anormales de tejidos fibrosos que se forman dentro de la cavidad peritoneal. Las adhesiones abdominales son una causa común de obstrucción del intestino delgado e infertilidad femenina (Thompson and Whawell, 1995, Br J Surg 82: 3-5; Thompson, 1995, Lancet 346: 1382; Ellis, 1997, Eur J Surg Suppl 577: 5-9).

El peritoneo se compone de dos laminas mesoteliales, que incluyen predominantemente adipocitos incrustados en el tejido conectivo laxo, y además agregados de células fagocíticas mononucleares. El omento mayor es la parte más grande del peritoneo con un tamaño que varía desde 300 gm a 2.000 gm y un área superficial de 300 cm² a 1500 cm². El omento tiene una rica irrigación vascular con numerosas circunvoluciones capilares características que se denominan glomérulos omentales debido a su similitud con los glomérulos renales. Estos lechos capilares se localizan directamente debajo del mesotelio (Ackermann et al., 1991, Acta Anat (Basel) 140: 146-9). Las adhesiones se forman como resultado de la reparación fibrosa de la lesión peritoneal en la mayoría de los casos después de la cirugía.

Factores asociados con la formación de adhesiones posquirúrgicas incluyen trauma, lesión térmica, infección, isquemia y cuerpos

extraños. Otros factores asociados con la formación de adhesiones incluyen una sutura apretada en la que la tensión dentro del peritoneo suturado produce isquemia y abrasión. La exposición a cuerpos extraños tales como talco y polvos de los guantes, pelusa de compresas abdominales o artículos de pañales desechables pueden contribuir igualmente a la formación de adhesiones (Menzies, 1992, Surg Annu 24: 27-45; Bridges et al., 1965, Acta Anat (Basel) 61: 203-12; Drollette and Badawy, 1992, J Reprod Med 37: 107-21). La neutropenia se asocia con bajos índices de adhesión y puede jugar un papel en modular la adhesión pos-operatoria (Vural et al., 1999, Hum Reprod 14: 49-54).

La formación de adhesiones comienza con la lesión infligida en el peritoneo ya sea por estímulos nocivos incluyendo toxicidad bacteriana, química, isquemia, mecánica o simplemente secamiento proveniente de la exposición (Williams and White, 1986, Curr Probl Surg 23: 789-865; Dijkstra et al., 2000, Scand J Gastroenterol Suppl 232: 52-9). La lesión acarrea una respuesta inflamatoria, la cual evoluciona a deposición de fibrina y adhesión fibrinosa subsiguiente. Si la adhesión fibrinosa no se degrada en los primeros días de la lesión, células reparadoras incluyendo fibroblastos se propagan en la matriz de fibrina transformándose en adhesión fibrosa permanente. Este proceso se completa en una semana de la lesión. En consecuencia, el balance de deposición de fibrina y descomposición es crucial en la fase temprana de la reparación peritoneal y la formación de adhesiones (Dijkstra et al., 2000; Vipond et al., 1990, Lancet 335: 1120-2; Whawell and Thompson, 1995, Eur J Surg 161: 315-8).

La glutamina es un aminoácido esencial condicional que el organismo es incapaz de sintetizar en cantidades suficientes bajo ciertas circunstancias fisiológicas (Smith, 1990, J Parenter Enteral Nutr 14: 40S-44S; Lacey and Wilmore, 1990, Nutr Rev 48: 297-39) tales como cirugía mayor, choque, lesión traumática y septicemia grave. Una caída en la

glutamina extracelular desvirtúa la función de los macrófagos y otras células inmunitarias, con el resultado de una creciente degradación de proteína del músculo esquelético (Newsholme, 1996, *Experientia* 52: 455-9). Los macrófagos son células extremadamente activas (10 veces por minuto basándose en el recambio de ATP y 5 veces por minuto basándose en el consumo de oxígeno) con una elevada capacidad de absorber glutamina y 'atraparla' como glutamato, el cual actúa como un depósito intracelular tanto para la formación de energía como para la provisión de precursores para biosíntesis. Se ha demostrado que los macrófagos del peritoneo del ratón utilizan una gran cantidad de glutamina mediante el proceso de glutaminólisis aún cuando se vean como células terminalmente diferenciadas (Newsholme et al., 1985, *Biosci Rep* 5: 393-400; Newsholme et al., 1985, *Q J Exp Physiol* 70: 473-89). Estos macrófagos se caracterizan por una alta tasa de secreción de proteína y reciclaje de membrana (Werb and Cohn, 1972, *J Biol Chem* 247: 2439-46; Ardawi and Newsholme, 1983, *Biochem J* 212: 835-42). Aunque la glutamina constituye >50% del grupo de aminoácidos no ligados en el músculo esquelético humano, se ha observado la rápida reducción de la glutamina en la sangre y los tejidos a raíz de episodios tales como cirugía mayor (Vinnars et al., 1975, *Ann Surg* 182: 665-671), trauma (Askanazi et al., 1980, *Ann Surg* 191, 465-72), y septicemia (Roth, 1985, *Z Exp Chir Transplant Künstlicher Organe* 18: 150-6; Fukuzawa et al., 1995, *Transplantation* 59: 6-9).

La glutamina es segura, se absorbe bien y no tiene efectos secundarios documentados. La glutamina es conocida por mejorar la cicatrización. La glutamina y sus dipéptidos se han utilizado para componentes de suplementos parenterales y entéricos en pacientes con enfermedades críticas. Un estudio reciente realizado por Fukuzawa et al (1995) concluyó que la glutamina potencia tanto la fagocitosis como la producción de Intermedios de Oxígeno Reactivo (ROI) por neutrófilos en

pacientes pos-operatorios. En un estudio prospectivo aleatorizado, Morlion et al., empleando dipéptidos de glutamina en nutrición parenteral total (TPN - *total parenteral nutrition*) concluyeron que el grupo de suplemento tuvo una permanencia hospitalaria más corta, un estado inmunitario y un balance de nitrógeno mejorados después de la cirugía abdominal (Morlion et al., 1998, Ann Surg 227: 302-8).

La alanil-glutamina y la glicil-glutamina son dos dipéptidos de glutamina que se han empleado clínicamente debido a su solubilidad y estabilidad química más elevadas sobre la glutamina libre, convirtiéndolas en fuentes más estables de los aminoácidos constituyentes (Morlion et al., 1998, Ann Surg 227: 302-8; Furst et al., 1989, Metabolism 38: 67-72; Karner and Roth, 1989, Metabolism 38: 73-7; Babst et al., 1993, J Parenter Enteral Nutr 17: 566-74; Nordfjeld et al., 1983, J Clin Hosp Pharm 8: 265-74; Cardona Pera, 1998, Nutr Hosp 13: 8-20). El suplemento entérico con alanil-glutamina pero no la mezcla de glutamina + alanina promueve la adaptación intestinal como se evidencia por un transporte creciente de péptidos luego de la resección intestinal (Satoh et al., 2003, J Mol Med 12: 615-20). La alanil-glutamina previene igualmente el daño intestinal, como se demuestra por una creciente expresión del transporte de péptidos y una elevada concentración de glutamina en el plasma después de la administración de CPM (Satoh et al., 2003, J Gastroenterol Hepatol 18: 719-25). Recientemente la alanil-glutamina sola se usó entéricamente en pacientes pos-operatorios por primera vez, reportándose seguridad (Obayan, A.O.E., *Oxidative Stress: Natural History and Modulation in Surgery and Trauma Patients*. (University of Saskatchewan: 2004).

RESUMEN DE LA INVENCION

De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee un método de tratar o prevenir o tratar profilácticamente un queloide

cicatricial, método que comprende administrar tópicamente a un sitio de formación de un queloide cicatricial o formación potencial de queloide cicatricial una cantidad efectiva de una fuente de glutamina.

En una modalidad preferida se provee un método de tratar o prevenir o tratar profilácticamente un queloide cicatricial, método que comprende administrar tópicamente a un sitio de formación de queloide cicatricial o formación potencial de queloide cicatricial una cantidad efectiva de L-alanil-L-glutamina en un organogel.

En todavía otro aspecto de la invención se provee una composición farmacéutica que contiene una fuente de glutamina dispuesta para administración tópica.

En una modalidad preferida la composición farmacéutica contiene L-alanil-L-glutamina en un organogel.

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos empleados en esta especificación tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por una persona de versación ordinaria en el arte al cual pertenece la invención. Aunque cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en esta especificación pueden usarse en la práctica o experimentos de la presente invención, los métodos y materiales preferidos se describen ahora. Todas las publicaciones mencionadas a continuación se incorporan en esta especificación por referencia.

Tal como se emplea en esta especificación, el término 'fuente de glutamina' incluye L-glutamina y sus sales fisiológicamente aceptables, así

como péptidos que comprenden L-glutamina, por ejemplo dipéptidos que contienen glutamina o dipéptidos de glutamina tales como los conocidos en el arte y discutidos en esta especificación. Aunque la L-glutamina puede emplearse en esta invención, este aminoácido tiene una solubilidad en agua relativamente baja (36 g/L a 20°C) y tiende a descomponerse durante la esterilización y el almacenamiento prolongado. Los dipéptidos que comprenden L-glutamina, los cuales son capaces de ser metabolizados para proporcionar L-glutamina, pueden emplearse asimismo en esta invención. Ejemplos de tales dipéptidos incluyen, pero de ningún modo se limitan al alanil-dipéptido y glidipéptido. Por consiguiente, en algunas modalidades preferidas de la invención, L-glutamina o un dipéptido que comprende glutamina, tal como por ejemplo alanil-dipéptido y glidipéptido, se administran al individuo necesitado de tratamiento, como se discute en esta especificación. Preferiblemente, tales péptidos exhibirán una mayor solubilidad en agua sobre la de la L-glutamina. A menudo, tales péptidos exhibirán igualmente una resistencia aumentada a la descomposición durante la esterilización y el almacenamiento. Dos péptidos tales, que pueden usarse en esta invención, son dipéptidos que comprenden L-glutamina y cualquiera de las dos, L-alanina o glicina. El dipéptido The alanil-glutamina (residuo de glutamina en la posición C-terminal) tiene alta solubilidad en agua (568 g/L). La glicil-glutamina (glutamina en la posición C-terminal) muestra asimismo una solubilidad mejorada en agua, comparada con la glutamina (154 g/L). Cada uno de los últimos dipéptidos es suficientemente estable durante la esterilización por calor y el almacenamiento prolongado.

Tal como se emplea en esta especificación, 'organogel' se refiere a un material sólido, termorreversible (termoplástico), no vidrioso, no cristalino, compuesto de una fase orgánica líquida atrapada en una red entrecruzada tridimensionalmente. Un ejemplo ilustrativo de tal material sólido sería una cápsula insertada en gelatina. El líquido puede ser, por

ejemplo, un disolvente orgánico, aceite mineral o aceite vegetal.

Preparados farmacéuticamente aceptables de L-glutamina y péptidos que contienen L-glutamina (incluyendo alanil-glutamina) se encuentran disponibles en el comercio. Adicionalmente, los péptidos que contienen L-glutamina para uso en esta invención pueden sintetizarse igualmente de acuerdo con una metodología conocida y purificarse y esterilizarse para uso farmacéutico.

Tal como se discute en la Solicitud PCT Publicada WO 2007/016791, publicada el 15 de febrero de 2007 y Solicitud PCT Publicada WO 2008/098364, publicada el 21 de agosto de 2008, de las cuales ambas se incorporan en esta especificación por referencia en su totalidad, se ha descubierto que la administración intraperitoneal de una fuente de glutamina reducirá la formación de adhesiones pos-operatorias. Tal como se discute allí, terapias previas que implican la administración de glutamina han empleado la administración entérica (v.g., en un suplemento alimenticio) o administración parenteral a través de la vía intravenosa (v.g., administración de formulaciones para nutrición parenteral total).

Como ya se anotó, se forman adhesiones como una parte natural del proceso de curación del cuerpo después de la cirugía. Como parte del proceso, el cuerpo deposita fibrina sobre los tejidos lesionados. La fibrin actúa como un pegamento para sellar la lesión y estimular la deposición de la matriz celular pero puede hacer también que tejidos, que deben estar separados, se adhieran uno al otro, mantenidos juntos por la adhesión.

Es de anotar que aunque el estudio de adhesión indicó que AG modula el comportamiento de los fibroblastos, antes de este estudio, no había evidencia de que la AG pudiera usarse para tratar la formación de cicatrices.

Como será evidente a una persona versada en el arte, cualquier lesión peritoneal puede resultar en una adhesión fibrosa. Como se discute allí, en nuestra solicitud de patente anterior, la glutamina necesitaba formularse de manera diferente para aplicación peritoneal, específicamente, espesarse con el fin de que tenga una mayor viscosidad que las formulaciones apropiadas para aplicación intravenosa. Específicamente, la glutamina está prevista para aplicarse una vez para prevenir o reducir específicamente la formación de adhesiones luego de un traumatismo o lesión, por ejemplo, después de una cirugía.

Por otro lado, los queloides y los queloides cicatriciales son causados por un crecimiento excesivo del tejido de granulación (colágeno tipo III). Normalmente los queloides forman lesiones con textura de goma, sólidas o módulos fibrosos brillantes en el sitio de una lesión cutánea cicatrizada pero pueden expandirse también sobre la piel normal. De igual manera, los queloides pueden estar acompañados por incomodidad física, por ejemplo, picazón severa y dolores agudos.

Específicamente, los queloides se caracterizan por una colección de fibroblastos atípicos con deposición excesiva de componentes de la matriz extracelular, especialmente colágeno, fibronectina, elastina y proteoglicanos.

Además, como se entenderá por una persona versada en el arte, tal formulación espesada es inadecuada para aplicación transdérmica.

La fibrina es una proteína insoluble, fibrosa, formada durante la coagulación normal de la sangre, que constituye la esencia de un coágulo. Se elabora a partir de fibrinógeno, una glicoproteína plasmática soluble, elaborada por el hígado. El colágeno es un grupo de proteínas de ocurrencia

natural y la principal proteína del tejido conectivo, la piel, los tendones, el cartílago y el hueso.

No obstante, uno de los inventores tiene desde hace mucho tiempo un interés en fórmulas para la reducción de cicatrices, y las propiedades de AG en reducir la formación de adhesiones intrigaron a este inventor. El inventor eligió ensayar la composición en tratar queloides cicatriciales, a pesar del conocimiento de las dificultades asociadas con administrar compuestos por encima de un cierto umbral de tamaño a través de la barrera cutánea a la dermis donde se forma nueva piel. Sorpresivamente, se descubrió que una formulación para aplicación dérmica que contenía 20-25% AG (que tiene un peso molecular de 217,22) era efectiva, como se discute a continuación.

Por consiguiente, en una modalidad preferida, se provee una composición farmacéutica para el tratamiento, prevención, y/o tratamiento profiláctico de queloides cicatriciales, que contiene una cantidad efectiva de AG u otro dipéptido apropiado, con contenido de glicéridos, por ejemplo pero de ningún modo limitados a alanil-dipéptido y glidipéptido. En algunas modalidades, la 'cantidad efectiva' de AG es una cantidad suficiente para reducir la formación de queloides cicatriciales y/o la severidad de la cicatriz en un área lesionada, comparada con una cicatriz formada como resultado de una lesión similar pero sin tratar. En algunas modalidades, la cantidad efectiva puede ser por ejemplo 5-35%, 5-30%, 10- 35%, 10-30%, 5-25%, 10-25% o 20-25% AG. En una modalidad preferida, la composición farmacéutica contiene una cantidad efectiva de AG y un organogel, como se discute más adelante.

Como se entenderá por una persona versada en el arte, la reformulación de una composición farmacéutica para cambiar el modo de aplicación de interperitoneal a dérmica no es un asunto intrascendente.

Específicamente, no sólo los aditivos son diferentes; en un caso, la composición se aplica únicamente una vez (aplicación interperitoneal) mientras que en el otro (dérmicamente), la composición puede aplicarse tan frecuentemente como se desee por el paciente.

El aminoácido glutamina se ha estudiado extensivamente y se ha demostrado que es útil en el tratamiento de enfermedades graves, lesión, trauma, quemaduras y efectos secundarios, relacionados con el tratamiento, de cáncer, así como en cicatrización para pacientes pos-operatorios. Puesto que se produce normalmente en el hígado y los pulmones, no se considera un aminoácido esencial. Cuando el cuerpo está estresado, libera la hormona cortisol en el torrente sanguíneo. Niveles elevados de cortisol pueden disminuir las reservas de glutamina de su cuerpo, la cual es la principal fuente de combustible de los enterocitos, linfocitos y macrófagos, todos necesarios en una cicatrización apropiada. Es cuando el cuerpo se encuentra bajo estrés que el requerimiento del cuerpo por glutamina puede aumentar más allá de la capacidad del cuerpo de sintetizarla, requiriendo por lo tanto suplementación.

Históricamente, se han empleado organogeles ya que un vehículo tópico permite la administración, específica del sitio, de bioactivos a las capas más profundas de la piel posibilitando una opción terapéutica no invasiva, conveniente y relativamente exenta de episodios adversos para una variedad de afecciones. Como se discute anteriormente, la alanil-glutamina y la glicil-glutamina poseen una solubilidad más alta y estabilidad química sobre la glutamina libre y, por consiguiente, son más libremente solubles en la fase acuosa de los organogeles. Esto permite que se administren concentraciones más elevadas de glutamina, a través de la barrera cutánea, al sitio de formación de la herida. Sin usar el método correcto de transporte tal como un organogel, no habría razón para esperar que lavar una herida con una sola aplicación de la formulación peritoneal

tendría algún efecto ya que el ingrediente activo, la alanil-glutamina, no tendría acceso a las capas de la piel implicadas en la formación de una cicatriz. La fórmula, cuando se mezcló en una crema tópica regular, no tuvo el mismo efecto que cuando se mezcló con un organogel tal como Lipoderm™ (vehículo transdérmico, fórmula patentada de PCCA) o Transdel™ (crema transdérmica). Otros ejemplos de geles plurónicos incluyen pero por ningún medio se limitan a Diffusimax™ y PLO™. Otros geles apropiados serán fácilmente evidentes a una persona versada en el arte.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se provee un método de tratar o prevenir o tratar profilácticamente o reducir la gravedad de un queloide cicatricial, método que comprende administrar tópicamente a un sitio de formación de queloide cicatricial o formación potencial de queloide cicatricial una cantidad efectiva de una fuente de glutamina. Vale anotar que 'reducir la gravedad' de una cicatriz se refiere a 'aplanar' o mejorar de otro modo la apariencia de una cicatriz, comparada con una cicatriz no tratada de edad y gravedad similar, como se discute en esta especificación.

En una modalidad preferida, se provee un método de tratar o prevenir o tratar profilácticamente o reducir la gravedad de un queloide cicatricial, método que comprende administrar tópicamente a un sitio de formación de queloide cicatricial o formación potencial de queloide cicatricial una cantidad efectiva de L-alanil-L-glutamina en un organogel.

Se anota que 'tratamiento profiláctico' con respecto a la formación de queloide cicatricial se refiere a la administración de la composición a un sitio en el cual ha ocurrido recientemente una lesión, de la cual se sospecha o que está en riesgo de llevar a la formación de un queloide cicatricial. Alternativamente, la composición puede aplicarse en

un punto en el cual puede haberse iniciado la formación de un queloide cicatricial en el nivel molecular, pero todavía no ha producido una cicatriz visible o cualesquiera signos visibles de formación inminente de cicatriz.

En todavía otro aspecto de la invención, se provee una composición farmacéutica que contiene una fuente de glutamina formulada o dispuesta para administración tópica.

En una modalidad preferida, la composición farmacéutica contiene L-alanil-L-glutamina en un organogel.

En una modalidad preferida, la fórmula es como sigue:

Dimetil Sulfona 5g

Tranilast 0.42g

Bromelain 2g

L-alanil-L-glutamina 10g

Crema Versabase en cantidad suficiente (qs) 100g

Como se entenderá por una persona versada en el arte, esta fórmula producirá una composición de AG al 10%. En otras modalidades, la cantidad de AG agregada puede variarse, para producir una composición que sea por ejemplo 5-35%, 5-30%, 10-35%, 10-30%, 5-25%, 10-25% o 20-25% AG, como se discute en esta especificación.

La invención se describirá ahora mediante ejemplos; no obstante, la invención se limita necesariamente por los ejemplos.

EJEMPLO 1

Un individuo resultó seriamente quemado mientras se aplicaba

cera a las cejas. Los párpados sufrieron una quemadura de primer grado. Se aplicó una crema preparada como se describe más arriba. La crema se aplicó dos a tres veces diariamente durante tres días. Se esperaba descamación debido al grado de la quemadura, enrojecimiento, hinchazón y dolor al tacto; sin embargo, no ocurrió descamación. Unos pocos días después de aplicar la crema, no había rastro de la quemadura.

EJEMPLO 2

Un individuo con un historial de queloides cicatriciales se aplicó una composición tópica, como se describe anteriormente, a una región de la piel poco después de una lesión. La herida profunda se produjo en el antebrazo y tenía aproximadamente 1 cm de longitud y varios milímetros de profundidad. A pesar del hecho de que el este individuo tenía un historial de queloides cicatriciales, sorpresivamente, la formación de cicatrices en el área lesionada se redujo, comparada con el resultado esperado basado en el historial anterior del paciente. Específicamente, aunque hubo cierta descoloración, probablemente porque el individuo estaba en el sol cuando ocurrió la lesión, la herida era plana, contrario a lo que se esperaba.

Aunque las incorporaciones preferidas de la invención se han descrito más arriba, se reconocerá y entenderá que pueden introducirse varias modificaciones en ella, y se pretende que las reivindicaciones anexas cubran la totalidad de aquellas modificaciones que puedan caer dentro del espíritu y el ámbito de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratar o prevenir o tratar profilácticamente un queloide cicatricial, método que comprende administrar tópicamente a un sitio de formación de queloide cicatricial o formación potencial de queloide cicatricial una cantidad efectiva de una fuente de glutamina.

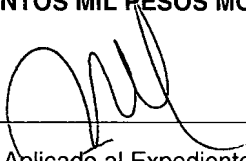
2. Un método de tratar o prevenir o tratar profilácticamente un queloide cicatricial, método que comprende administrar tópicamente a un sitio de formación de queloide cicatricial o formación potencial de queloide cicatricial una cantidad efectiva de L-alanil-L-glutamina en un organogel.

3. Una composición farmacéutica que contiene una fuente de glutamina formulada para administración tópica.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3 en donde la fuente de glutamina es L-alanil-L-glutamina.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4 en donde la L-alanil-L-glutamina se suspende en un organogel.

19/28

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 13 - 008491	
				Bogotá D.C., Enero 28 de 2013 - 16:32:39	
RECIBIDO DE : BRIGARD & CASTRO S.A.				NI 860.047.372	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	31887	29/03/2012		410.000.00
RECIBO DE CA	999999999	108678	17/10/2012		90.000.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO			Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN			500.000.00	500.000.00
					\$500.000.00
=====					
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: 					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-015329- -00000-0000 Fecha: 2013-01-28 16:35:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 19					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
Enero 28 de 2013 - 16:32:41					

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

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

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-015329- -00000-0000

Fecha: 2013-01-28 16:35:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 19