

1
A2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-114412- -00004-0000

Fecha: 2012-11-15 13:13:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

Señor Director

Dirección de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

Referencia: RADICACIÓN 08-114.412

Asunto: RESPUESTA A ARTÍCULO 45 para "Los polipéptidos linfo-reticulares (L. M. W.) como coadyuvantes metabólicos específicos" :

Solicitante: C & D PHARMA GMBH E.U.

Yo, Luis Carlos Urquijo Illera en condición de apoderado del solicitante de referencia, me refiero al oficio 12545 promulgado por su Despacho así:

1. Solicitud de Divisional.

Se presenta anexo a esta respuesta la solicitud de divisional al expediente 08-114.412 cumpliendo con lo dispuesto por la Decisión 486 en su artículo 36 que menciona: *"El solicitante podrá, en cualquier momento del trámite, dividir su solicitud en dos o más fraccionarias, pero ninguna de éstas podrá implicar una ampliación de la protección que corresponda a la divulgación contenida en la solicitud inicial"*. El objeto de la nueva solicitud no comprende ampliación de materia y se refiere al producto obtenido a partir del proceso descrito en la solicitud que corresponde con una modalidad particular de lo inicialmente presentado a este despacho.

Se solicita continuar el trámite de patente de los productos y procedimientos relacionados con el proceso reivindicado mediante la respuesta a cada uno de los aspectos técnicos solicitados por su despacho así:

2. Objeciones a la claridad de la solicitud:

Con relación al objeto de la reivindicación 5 su despacho, ha citado: *"El objeto de la reivindicación 5 no se considera una invención de acuerdo con el Art. Citado."*

Referente al título, el examinador ha considerado que es inapropiado mencionando: *"Teniendo en cuenta que la materia reclamada corresponde a un procedimiento se sugiera hacer el título más concreto según la materia que se desea proteger"*.

El examinador ha requerido sobre las reivindicaciones que las expresiones *"opcionalmente"*, *"puede ser"*, *"delgadas"*, *"baja"*, *"comercial"*, *"adecuado"* y *"apropiado"* deben ser sustituidos, y dichas características opcionales o preferentes han sido sugeridas se incluyan *"en una reivindicación dependiente"*

Desde el punto de vista del señor examinador se requiere la reivindicación 1 debido a que *"hace referencia a la toma de muestras de control y a condiciones para su almacenamiento las cuales no hacen parte del proceso de obtención de los polipéptidos linforeticulares por lo cual se sugiere limitar el pliego reivindicatorio al objeto de la invención"*.

Se indica que la reivindicación 6 se refiere a *"una composición en la cual los ingredientes no se están definiendo inequívocamente..."* adicionalmente el señor examinador aclara que *"...Los polipéptidos reticulares solo puede ser definido en términos de su proceso de fabricación si el producto es nuevo e inventivo y no se puede definir por sus características estructurales."* Adicionalmente se menciona

que no hay “soporte descriptivo de alguna composición con sus ingredientes y proporciones por lo cual se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.”

Con relación a la descripción se ha solicitado incluir el significado de las abreviaciones GE-CD1 (FI 6, línea 7), CD-GE1, CDPLR2 (FI13, línea 11)

3. Respuesta a las objeciones

Para dar respuesta a lo requerido se presentan las siguientes especificaciones:

“No es una invención”

Con relación a la reivindicación 5 definida por su despacho como no invención según el Art. 15 de la D. 486, nos permitimos citar dicho artículo literal b).

No se consideran invenciones:

“b) el todo o parte de los seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza, los procesos biológicos naturales, el material biológico existente en la naturaleza o aquel que pueda ser aislado, inclusive genoma o germoplasma de cualquier ser vivo natural,” el subrayado es nuestro.

De acuerdo a lo anterior, nos permitimos diferir de la opinión del examinador por cuanto los polipéptidos obtenidos de forma estricta por el proceso corresponden a un producto obtenido a partir de hígado y bazo de cerdo. El producto de la hidrólisis enzimática de cada uno de estos órganos difiere entre sí, haciendo que, al unirse, se obtenga un producto que no presenta la misma composición y concentración de componentes de uno existente en la naturaleza. En este caso se obtiene una combinación de polipéptidos diferentes, que obedece a un coctel específico determinado únicamente por el proceso reclamado.

Adicional a lo anterior, los polipéptidos presentes en la composición no pueden ser fácilmente aislables de los órganos ya que en su mayoría las proteínas han sido escindidas de forma específica para que no pierdan su actividad y puedan tener la biodisponibilidad requerida por el organismo receptor.

Por otra parte, se aclara que el producto reclamado por la presente invención, es perfectamente reproducible en cuanto a su estructura, actividad y función, al seguir la metodología descrita por la presente solicitud de patente.

Es necesario entender que el proceso de hidrólisis enzimática empleando papaína, molienda, adición de ácido cítrico, pepsina y pancreatina forman un producto que no se encuentra en un medio natural y el cual puede ser obtenible mediante las metodologías descritas reproduciendo plenamente los productos con las propiedades terapéuticas y funcionales de sus componentes.

Adicionalmente, el resultado del proceso tal como se observa en las reivindicaciones, da lugar a un producto de una complejidad en la que el efecto técnico no radica en la suma de sus componentes mediante una caracterización determinada de cada uno de los polipéptidos, reactantes de fase aguda, citoquinas, inmunoglobulinas, aminoácidos y oligoelementos, sino por el efecto sinérgico que se logra entre todos estos componentes que se obtienen del proceso, y por el carácter innovador del proceso que lleva a la no pérdida de actividad de los polipéptidos linforeticulares.

Es importante mencionar que tal como se ha dispuesto durante mucho tiempo en el ámbito de patentes, lo más común es definir un polímero por su proceso, en este caso el producto que es una combinación de polipéptidos (polímeros de aminoácidos) son los que ofrecen las ventajas en las propiedades en su conjunto, y realizar un análisis secuencial de cada uno aunque identifique los componentes de una composición, no guarda las propiedades activas, funcionales y específicas

logradas por el producto al seguir el proceso reclamado. En este caso, es la mezcla y fraccionamiento realizado a partir del proceso reclamado el que permite definir la invención.

"De la solicitud de Patente"

Se presenta un nuevo Título que modifica el presentado inicialmente así:

Título modificado: "Polipéptidos linfo-reticulares (L.M.W.) como coadyuvantes metabólicos específicos, proceso de producción y composiciones que los comprenden".

Bajo la sugerencia del señor examinador, se han eliminado de las reivindicaciones las expresiones "*opcionalmente*", "*puede ser*", "*delgadas*", "*baja*", "*comercial*", "*adecuado*" y "*apropiado*".

Por otra parte, tal como lo sugiere el señor examinador se han incluido nuevas reivindicaciones dependientes donde se presentan las características opcionales o preferentes que no definían correctamente la invención.

Con relación a la reivindicación 6 el Sr. Examinador menciona que dicha reivindicación "*se refiere a una composición en la cual los ingredientes no se están definiendo inequívocamente...*", y adicionalmente aclara que "*...Los polipéptidos reticulares solo pueden ser definidos en términos de su proceso de fabricación si el producto es nuevo e inventivo y no se puede definir por sus características estructurales.*" Por último menciona que "*Adicionalmente no se encuentra soporte descriptivo de alguna composición con sus ingredientes y proporciones por lo cual se sugiere eliminar esta reivindicación del pliego reivindicatorio.*"

Referente a esta objeción nos permitimos responder que la composición farmacéutica si tiene soporte descriptivo como se puede ver en la descripción (ver último párrafo posterior al proceso de producción) como sigue:

“Las pruebas biológicas se llevan a cabo llevando el producto obtenido con el proceso arriba descrito, en una forma farmacéutica de presentación de uso oral, tal como tabletas, capsulas o microencapsulando el polvo del producto obtenido y luego haciendo una suspensión con las microcápsulas, ya que este producto proteico es farmacológicamente efectivo por vía oral”

De esta forma se establece que sí existe soporte descriptivo para la composición farmacéutica y cualquier técnico medio en la materia podría llevarla a cabo mediante la lectura de la solicitud y sus conocimientos básicos en el área técnica, entendiendo que dichas características corresponden a una modalidad particular de la invención y que los ingredientes activos eje de la invención son los polipéptidos linfo-reticulares reclamados.

De igual forma, en el último párrafo del capítulo descriptivo se ha mencionado:

“Con los resultados obtenidos con esta invención podemos obtener formas farmacéuticas de uso oral para control y tratamiento de una importante cantidad de patologías relacionadas con desequilibrios metabólicos del sistema inmune”.

Por lo tanto, en la descripción no solo existe sustento descriptivo, sino que se ha referenciado que las pruebas fueron realizadas en la composición farmacéutica reclamada, en donde se mencionan la composición con sus ingredientes activos.

“Sobre la Descripción”

Para aclarar el significado de las abreviaciones GE-CD1, CD-GE1, y CD-PLR2 baste decir que se refieren a productos determinados por el proceso que cumplen

las características técnicas de lo descrito en la presente invención y obedece a lo que se conoce como: Glicopéptidos Esplénicos (GE o EG indistintamente) y Polipéptidos Linfo-reticulares (PLR), y en donde las siglas CD se refieren al laboratorio productor de dichos productos biotecnológicos.

Entonces queda claro, que aunque no se presentó las especificaciones de dichos productos, éstos obedecen a los productos generales obtenidos por el proceso de fabricación.

Sobre el “Examen de Patentabilidad”

El examinador ha citado para el examen de patentabilidad los documentos D1: US3992364, D2: WO 2006/039418 para objetar las reivindicaciones 1-4 por no cumplir el requisito de nivel inventivo, y los documentos D1 y D3: WO 90/01326 para objetar el nivel inventivo de la reivindicación 6.

Sobre la objeción al nivel inventivo con relación al documento D1.

En este sentido, el examinador ha mencionado que: *“los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1. El documento D1 divulga un procedimiento para obtener polipéptidos fisiológicamente activos derivados de tejidos reticuloendoteliales (Col 1, líneas 16 – 21) que comprende cortar finamente bazo de cerdo bovino fresco tratarlo con papaína, pepsina o tripsina y ajustando el pH y la temperatura de 40 a 45°C durante un tiempo de 5 a 72 horas (Col 3 ejemplos 1 – col 4 ejemplo 4 col 1 reivindicación 1 – col 2 reivindicación 2)*

Menciona además el examinador que *“la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 y el procedimiento de D1 consiste en la molienda licuado*

adición de ácido cítrico pulverización, tamización y en el uso combinado de la pepsina, papaína y pancreatina”.

Respecto a lo anterior, y adicional a las diferencias encontradas por el examinador con relación a D1, es necesario mencionar que dicho documento se enfoca en la preparación de un polipéptido activo fisiológicamente adecuado para disminuir los niveles de colesterol y el incremento de la eliminación de 17 ceto-esteroides en pacientes humanos. Es necesario mencionar que el documento D1 no se enfoca en la resolución del mismo problema técnico de la solicitud de proveer polipéptidos linfo-reticulares provenientes de hígado y bazo para su uso en lesiones y enfermedades inmunocomprometidas tales como VIH, Herpes 1 y 2, Herpes Zoster, Hepatitis B, artritis reumatoidea, Síndrome de Sjögren, anemias aplásticas y displásticas y displásticas de distinta etiología, etc.

Por otro lado, es necesario mencionar que la principal diferencia técnica fue pasada por alto en el análisis, entendiéndose como el producto de la hidrólisis enzimática todos los polipéptidos linforeticulares (PLR) provenientes de Hígado y Bazo, de forma exclusiva a partir del proceso descrito; es decir se necesita la hidrólisis específica de estos dos órganos para cumplir con los requerimientos de:

- a) inmunoglobulinas,
- b) oligoelementos,
- c) reactantes de fase aguda y
- d) aminoácidos.

necesarios para resolver el problema técnico objetivo. Así, desde el nombre de polipéptidos linforeticulares se habla de los obtenidos a partir de estos dos órganos, mientras que el producto obtenido por el documento D1 describe polipéptidos retículo-endoteliales, los cuales provienen de bazo y glándulas linfáticas o medula ósea.

En este sentido deseamos poner de manifiesto que el auto emitido por la Superintendencia de Industria y Comercio no precisa el problema técnico objetivo desarrollado y superado por la invención, sino que se limita a formular el siguiente: *“cómo modificar el procedimiento conocido en D1 para proporcionar un procedimiento alternativo para la proteólisis de órganos de mamíferos”*.

Respecto a esto, se aclara que, aunque se han empleado técnicas de proteólisis de órganos de mamíferos, el problema técnico no se define mediante una técnica alternativa para lograr dicha proteólisis, ya que el fin es la obtención de polipéptidos linfo-reticulares (PLR), los cuales son un producto en sí mismo que contiene una combinación de factores, compuestos y oligoelementos precisos y necesarios como suplemento tanto dietario como esencial en injurias y enfermedades.

Ahora que si bien, el análisis en retrospectiva indica que si era posible realizar proteólisis de órganos tanto de hígado como de bazo y obtener un producto de polipéptidos determinado; llamamos la atención al despacho de la SIC en la comprensión de la invención que incluye que para el momento de la presentación de la solicitud de patente se requería vencer el paradigma vigente en ese momento de la dotación de polipéptidos esplénicos (de bazo) y adicionar hidrolizado de glándulas linfoides y médula ósea tal como se ve en los ejemplos en D1 para llenar las expectativas de los polipéptidos retículo endoteliales, que sin embargo no cumplen con las características de proveer inmunoglobulinas alfa, beta y gama activas así como aminoácidos tales como triptófano, asparagina y glutamina, entre otras, tal como se puede observar que no se cumple en D1.

Tan es así, que en dicho documento únicamente se mencionan polipéptidos cortos que comprenden 17 aminoácidos (ver reivindicación 7) y no los 20 aminoácidos que se incluyen en el producto obtenido por la invención, característica que se cumple gracias a la sorprendente visión simplista de realizar el fraccionamiento

descrito a partir de hígado y bazo exclusivamente. Adicional a que dicho documento es totalmente silencioso con la obtención de inmunoglobulinas alfa, beta y gamma, biocompuestos únicamente posibles de obtener con sus propiedades activas para la función específica descrita a partir del proceso reclamado por la presente invención.

Así, mientras que en D1 se resuelve la obtención de polipéptidos retículo endoteliales y aminoácidos a partir de bazo, medula ósea y glándulas linfoides mediante hidrólisis enzimática, la presente invención desarrolla un proceso que permite obtener no solo los 20 aminoácidos esenciales, sino polipéptidos e inmunoglobulinas de hígado y bazo con actividad biológica demostrada, proteínas de bajo peso molecular y oligoelementos como Zn, Cl y Na; otra diferencia del producto reivindicado con aquel presentado en D1.

Adicional a lo anterior, otra de las diferencias de la invención consiste en la modificación del proceso de hidrólisis, en especial con la necesidad de emplear HCL como se observa en D1 (ejemplo1), para llevar a cabo la hidrólisis (párrafo 3, líneas 29 a 32). En su lugar, se ha incluido la utilización de ácido cítrico para la disminución del pH, permitiendo una mejor y controlada hidrólisis a partir de fuentes vegetales.

Por otro lado, la solicitud no solo se diferencia en cada uno de los componentes sino que reclama como uso obligado en el proceso: ácido cítrico, pepsina y pancreatina simultáneamente en el proceso, previa utilización de papaína, lo que permite una hidrólisis determinada que mantienen las propiedades estructurales, físico-químicas, ópticas (carácter levógiro y dextrógiro) y funcionales de los polipéptidos de bajo peso molecular presentes en la composición reclamada. De aquí la importancia de emplear éstos cuatro insumos, que difieren con la utilización de pepsina y tirosina de D1 tal como lo ha notado el señor Examinador,

pero con unas implicaciones mayúsculas en la actividad y obtención de las fracciones descritas.

Con el fin de demostrar que la solicitud si presenta altura inventiva frente al documento D1 deseamos poner de manifiesto que no existe en los ejemplos, en la descripción, o en las reivindicaciones de dicho documento, información que indique o sugiera un producto con las características de polipéptidos linforeticulares a partir de hígado y bazo. De esta forma, un técnico medio en la materia no estaría motivado a obtener todas las fracciones del producto de la invención empleando única y exclusivamente estos órganos de cerdo mediante un proceso sencillo como el reclamado.

Más aún, el documento D1 ha mencionado en su análisis del estado del arte, que se han descrito proceso para obtener una anti-toxina por extractos de hígado y bazo autorizados empleando agua, solventes alifáticos de bajo peso molecular y una mezcla de solventes y posterior tratamiento con una mezcla de compuestos de metales pesados. Luego concluye que la proteólisis de hígado y bazo es un proceso incontrolado y que no incluye la adición de enzimas proteolíticas dando como resultado una anti-toxina soluble en metanol e inefectiva para reducir niveles de colesterol o incrementar la eliminación de los 17 ceto-esterodios en los pacientes (ver recuadro abajo):

PRIOR ART

The Lautenschlager et al U.S. Pat. No. 2,171,320 discloses a process of obtaining an anti-toxin by extracting autolysed spleen and liver with water, low molecular weight aliphatic organic solvents and mixtures of the solvents with water and then treats the solutions with heavy metal compounds. The proteolysis of the spleen and liver is an uncontrolled process and does not involve the addition of proteolytic enzymes. The resulting anti-toxin is soluble in methanol and is ineffective in lowering cholesterol levels or increasing 17 keto-steroid elimination in patients.

The Wachtel U.S. Pat. No. 3,034,963 discloses the preparation of a blood cholesterol reducing substance from the anterior and posterior lobes of the pituitary gland, the liver and brain by an extraction with an organic solvent, removing the solvent adding chloroform to the residue and passing a petroleum ether solution of the chloroform insoluble material through a chromatographic column to separate the cholesterol lowering substance from blood phospholipid lowering substances. The process does not involve enzymatic proteolysis to develop a polypeptide.

En este orden de ideas, el documento D1 no solo no revela las características esenciales para objetar el nivel inventivo de la solicitud, sino que direcciona al técnico medio en la materia alejándolo del la solución presentada por la presente solicitud, invitándole a no trabajar con hígado y bazo, demostrando la ineficiencia de su procesamiento bajo la acción de enzimas proteolíticas.

De esta forma concluimos que era necesario vencer todas estas diferencias, sugerencias y desviaciones indicadas por el documento D1 para poder obtener los polipéptidos linfo-reticulares de la invención. De esta manera, no se encuentra sustento para indicar que los polipéptidos de la invención podrían derivarse de forma evidente de la lectura de D1.

Sobre la objeción al nivel inventivo respecto del documento D2

Referente al documento D2 citado por el despacho de la SIC, es necesario mencionar que dicho documento no se enfoca en el mismo problema técnico de la presente invención, mencionando anticuerpos monoclonales aislados de humano que se unen a CD32, presentando el desarrollo genético, las CDRs y sus secuencias. En dicho documento, no se observa indicio alguno del fraccionamiento de los órganos para obtener la mezcla de inmunoglobulinas alfa, beta y gama, reactivos de fase aguda, oligoelementos y aminoácidos para ser empleados como suplemento dietario o en lesiones e injurias.

Adicionalmente, el proceso descrito difiere con D2 en la aplicación de tecnologías de ingeniería genética y biología molecular, mientras que la solicitud en estudio proporciona un nuevo proceso de fraccionamiento de hígado y bazo mediante hidrólisis enzimática modificada para tal fin, proveyendo las fracciones necesarias para resolver el problema técnico.

De esta forma, el documento D2 no se relaciona con el proceso descrito, ni con el producto, ni con las especificaciones técnicas que incluyen las características para que un técnico medio en la materia pueda llegar a la invención reclamada a partir de sus enseñanzas. Por esta razón diferimos de la opinión del examinador en cuanto a que D2 sea considerado como un documento del estado de la técnica que afecte el nivel inventivo de la presente solicitud.

Por otro lado, y en caso de que un técnico medio pudiera combinar las enseñanzas de D1 y D2, no obtendría los resultados en un único producto de las fracciones obtenidas de las inmunoglobulinas y polipéptidos linfo-reticulares presentes en la composición reclamada, ya que D2 se enfoca en la ingeniería genética de un único anticuerpo anti-CD 32, que ni siquiera fue el objeto de

estudio de la presente invención. Adicionalmente D2 no provee una metodología que pueda llegar a ser similar para ser tomada como referencia.

Sobre la objeción al nivel inventivo con relación al documento D3.

D3 menciona el proceso para tratar SIDA con polipéptidos linfo-reticulares. Al igual que el documento D1, el documento D3 obtiene sus fracciones a partir de hidrólisis enzimática de bazo y glándulas linfáticas o médula ósea. El proceso al igual que D1 emplea pepsina, y tripsina, pero es totalmente silencioso con la utilización de ácido cítrico, pepsina y pancreatina simultáneamente para la obtención de los polipéptidos linfo-reticulares reclamados.

La publicación de este documento únicamente refuerza nuestra argumentación en la medida en que para el momento de la solicitud, era necesario vencer el paradigma presente en la técnica de la obtención de un producto que cumpliera con todas las características necesarias en enfermedades inmunocomprometidas y lesiones o injurias por medio de un proceso sencillo de hidrólisis y específico para la obtención de todos los polipéptidos, oligoelementos, reactantes de fase aguda e inmunoglobulinas presentes por la invención a partir de hígado y bazo únicamente.

Cabe anotar que la información acá consignada que da respuesta al requerimiento dictado, sirve para ilustrar y orientar el análisis de manera más clara, y se ha respondido punto por punto los requerimientos del Señor Examinador, sin embargo, nos permitimos hacer uso de derecho de réplica en caso de existir nuevos argumentos o nuevas sugerencias por parte del Despacho de la SIC permitiéndonos esclarecer y dilucidar las razones de no conformidad en el Artículo 45.

Habiéndose respondido las consideraciones realizadas por su Despacho, solicitamos se continúe con el trámite de la patente indicada.

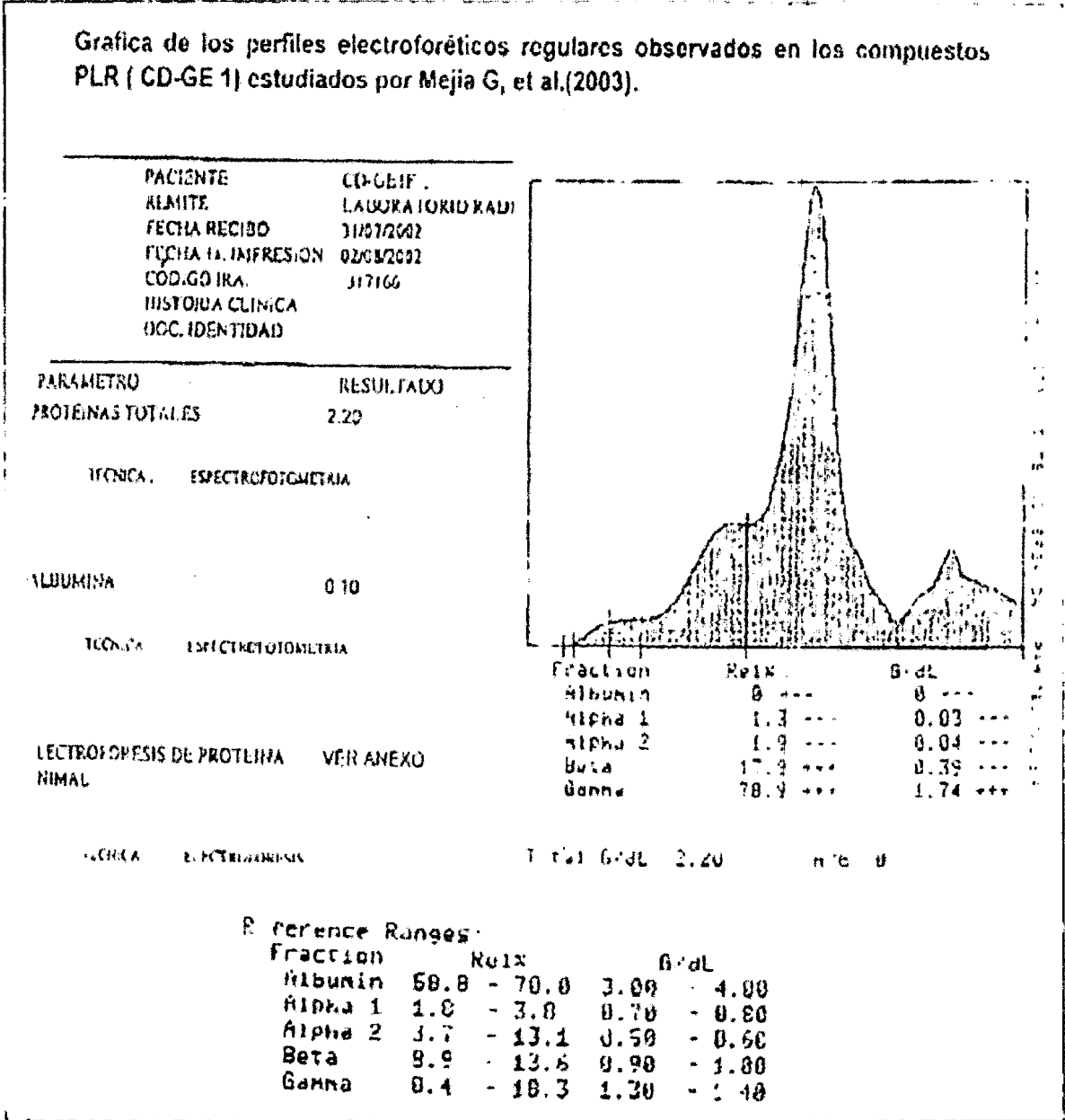
Con motivo de ilustrar mejor el carácter innovador de la presente invención nos permitimos presentar los siguientes argumentos:

Argumentos a favor del Nivel Inventivo de la invención.

El origen de los polipéptidos linfo-reticulares (PLR) obedece al hecho de que se trabaja con 2 órganos importantes del sistema inmune como son: el Bazo como productor de inmunoglobulinas activas y el reservorio de todos los glóbulos blancos especializados del organismo con sus factores intrínsecos, y con el hígado que es el mayor productor de proteínas plasmáticas y la más alta cantidad de macrófagos (células de Kuffer) pertenecientes al sistema Reticular.

Estos péptidos permiten lograr una fórmula más completa y cercana a la empleada por el cuerpo humano sano, en cuanto a inmunoglobulinas, oligoelementos, reactantes de fase aguda y aminoácidos.

Los polipéptidos linfo-reticulares de la invención contienen inmunoglobulinas alfa 1, 2, beta y gama ya que en el bazo se producen dichas inmunoglobulinas. La siguiente figura muestra perfiles electroforéticos con altos niveles de inmunoglobulinas gamma (78,9%), beta (17,9%), alfa 1 (1,3%) y alfa 2 (1,9%) activas por vía oral, los cuales fueron consistentes en todas las muestras analizadas por el inventor. En los rangos estandarizados, los niveles normales de gamma globulinas séricas de un sujeto inmunocompetente no superan el 18%.



El hígado es el mayor productor de reactantes de fase aguda o proteínas séricas tal como lo demuestran el cuadro (ver tabla B. Sitios de interés de las proteínas plasmáticas). Este mismo órgano sintetiza la mayoría de las globulinas séricas, fibrinógeno, protrombina, proteína C reactiva, Factor VII, entre otros. Por otro lado, por ser el bazo, el órgano linfóide secundario más importante del organismo, contiene en sus glóbulos blancos, maduros y condicionados una gran cantidad de

moléculas proteicas de bajo peso molecular conocidas como reactantes de fase aguda y también factores de transferencia. En la tabla 1 se aprecia además, que el bazo es el sitio de síntesis de inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA.

Así, la fusión de las fracciones de estos dos órganos es lo que da como resultado los polipéptidos linfo-reticulares de la invención.

Tabla No. 1.
B. SITIOS DE SINTESIS DE LAS PROTEINAS PLASMATICAS

	Organs including many R. E. cells									
	Spleen	Lymph node	Bone marrow	C. I. mucosa	Lung	Thymus	Liver	Brain	Heart	Kidneys
Albumin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ Acid glycoprotein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ Antitrypsin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ceruloplasmin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Haptoglobin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ Macroglobulin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ Globulin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Transferrin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ α ₂ Globulins	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Uremopexin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Immunoglobulins (IgG, IgA, IgM)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ Lipoprotein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
α ₂ Lipoprotein and chylomicron	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fibrinogen	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prothrombin	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Factor VIII	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Reactive protein	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

— Important and convincingly demonstrated synthesis

— Debatable but probably quantitatively unimportant synthesis

— Qualitative evidence but insufficient proof of synthesis

— Not demonstrable synthesis

Los PLRs propuestos como invención consisten en adicionar tejidos hepáticos ya que el hígado contiene 18 AA incluido triptófano, ácido aspártico, glutamina y asparagina. Por otro lado, el tejido esplénico porcino contiene 17 aminoácidos careciendo de triptófano, ácido aspártico y ácido glutámico. De esta forma, al realizar el proceso para fraccionar hígado y bazo, se desarrolla un producto que proporcionan los 20 aminoácidos básicos (8 esenciales 2 semi-esenciales y 10 no esenciales) que necesita el organismo para cumplir adecuadamente sus funciones metabólicas.

F. CONTENIDOS BASICOS Y COMPARADOS DE AMINOACIDOS

RESPLÉNDICOS		HEPÁTICOS		LINFORÉTICULARES	
TIROSINA	5.12	VALINA	4.82	TIROSINA	72.6
VALINA	5.4	VALINA	5.12	VALINA	87.55
VALININA	5.7	METIONINA	2.41	METIONINA	29.38
LEUCINA	6.77	LEUCINA	9.05	LEUCINA	112.93
TIROSINA	2.45	TIROSINA	3.47	TIROSINA	43.46
VALININA	3.77	PENILALANINA	5.15	PENILALANINA	70.55
LEUCINA	5.18	LEUCINA	5.25	LEUCINA	101.73
LEUCINA	5.4	LEUCINA	1.30	CISTEINA	10.35
TRIFENOL	2.77	ISOLEUCINA	5.77	ISOLEUCINA	68.30
HISTIDINA	3.13	TRIFENOL	1.02	TRIFENOL	23.35
LEUCINA	4.4	HISTIDINA	3.46	HISTIDINA	49.05
ALANINA	5.55	SPONINA	5.12	ARGININA	33.53
SERINA	3.20	ALANINA	5.29	ALANINA	91.05
PROLINA	1.4	SERINA	4.24	SERINA	56.46
GLUTAMINA	1.4	PROLINA	4.22	PROLINA	60.55
ASPARAGINA	1.75	GLUTAMINA	4.50	GLUTAMINA	83.95
GLUTAMINA	5.1	ASPARAGINA	1	ASPARAGINA	62.25
A. GLUTAMICO		GLUTAMINA	1	GLUTAMINA	91.50
A. ASPARTICO		A. GLUTAMICO	15.40	A. GLUTAMICO	231.00
		A. ASPARTICO	9.10	A. ASPARTICO	136.50
17		18		20	

Por otro lado, el hígado contiene cloro y sodio y aunque carece de Zinc, la fusión con los péptidos esplénicos ricos en Zinc proporciona un total de 11 oligoelementos básicos necesarios para el funcionamiento celular.

De la misma forma, en el bazo tampoco están presentes los oligo-elementos cloro y sodio mientras que en el hígado no hay registro de zinc como se muestra en la siguiente tabla:

G. CONTENIDOS COMPARATIVOS DE OLIGOELEMENTOS (SALES MINERALES) *

RESPLÉNDICOS		HEPÁTICOS		LINFORÉTICULARES	
N	37.1 g	N	28.2 g	N	28.1 g
Na	(-)	Na	42.5 m/Eq	Na	42.5 m/Eq
K	81.0 m/Eq	K	75.0 m/Eq	K	75.0 m/Eq
Cl	(-)	Cl	38.3 m/Eq	Cl	38.3 m/Eq
Mg	13.0 m/Eq	Mg	15.2 m/Eq	Mg	14.1 m/Eq
Ca	4.2 m/Eq	Ca	2.8 m/Eq	Ca	2.8 m/Eq
P	71.0 m/mol	P	86.0 m/mol	P	78.5 m/mol
Fe	81.69 mg	Fe	28.162 mg	Fe	87.680 mg
Cu	1.8 mg	Cu	5.20 mg	Cu	3.5 mg
Zn	33.0 mg	Zn	(-)	Zn	33.0 mg
Mn	0.18 mg	Mn	1.30 mg	Mn	0.72 mg
9		10		11	

Recordemos que todos estos elementos mencionados son los conocidos en fisiopatología de la fiebre, el dolor y la inflamación, como reactantes de fase aguda (RFA) y constituyen la respuesta inmediata del organismo durante los procesos de respuesta inmune primaria. Dicho de otra manera, se trata de proporcionar o suplementar al organismo con los elementos proteicos que el organismo dispone o entrega a un sujeto bajo una lesión o injuria determinada.

El otro concepto que se ha tratado con detalle en la descripción de la invención es el concepto PLR como suplemento dietario. Este suplemento es útil como coadyuvante metabólico en los procesos que presentan alteraciones del metabolismo y en donde los elementos del sistema inmune, tales como las células de defensa, se encuentran disminuidos.

Efecto técnico logrado por la invención

Se ruega al despacho de la SIC observar detenidamente las pruebas biológicas llevadas a cabo del producto obtenido por el proceso descrito realizadas sobre pacientes portadores de VIH tales como Peso Corporal, Índice de Masa Corporal, Perfiles Inmunológicos, en donde se demostraron excelentes resultados globales para los grupos B y C que incluyen los polipéptidos linfo-reticulares de la invención (superiores al grupo testigo A) que permiten considerar este tipo de terapias solas o combinadas.

Es de observar tan solo que el registro de perfiles inmunológicos en los grupos que contenían PLRs se registró una mejoría en la mayoría de los pacientes mientras que para el grupo en el que no se incluía PLR la mejoría registrada fue mucho menor y con un periodo de tiempo más pronunciado (favor observar Gráfica 3. Impacto sobre los perfiles inmunes y su análisis)

Por último deseamos poner de presente que una persona versada en la materia con las enseñanzas de D1 y D3 no solo no habría obtenido el producto de polipéptidos linforeticulares de la invención, ya que faltaría la fracción obtenida de hígado de cerdo, sino que sería motivado por tales documentos a desviarse de la resolución del problema técnico como se vió al comienzo. En el caso en el que un técnico medio versado en la materia pudiera de forma sorprendente utilizar ambos órganos para proveer las fracciones necesarias, tendría que adicionalmente, cambiar el proceso de hidrólisis enzimática empleando papaína, luego suministrar de forma simultánea ácido cítrico, pepsina y pancreatina, someter a hidrólisis a las condiciones determinadas y concentrar el producto de forma tal que permitiera su activación por vía oral para pacientes no solo de VIH sino de diferentes enfermedades inmunocomprometidas y lesiones o injurias.

De esta forma también queremos dejar de presente que sobre la base de todo lo expresado acá, es evidente que si es posible diferenciar la invención de las composiciones de polipéptidos de bazo del estado de la técnica ya que la inclusión de la fracción de hígado los diferencia claramente.

Por último el señor examinador ha mencionado que: *“la reivindicación es obvia porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema obtendría composiciones de polipéptidos reticuloendoteliales de bazo de cerdo como las divulgadas en D1 y D2 para el tratamiento de patologías del sistema inmune como el Sida según se divulga en el documento D2 sin lograr ningún efecto técnico inesperado por el uso adicional de polipéptidos de hígado de cerdo logrando de esta forma la composición objeto de esta solicitud”*

Aunque ya se mencionó antes y a pesar del error en la conexión de los documentos D2 y D3 con los referidos por el señor Examinador, rogamos sean tenidos en cuenta los argumentos por los cuales es claro que la introducción de la fracción de hígado de cerdo obedece al carácter innovador y que dota de altura

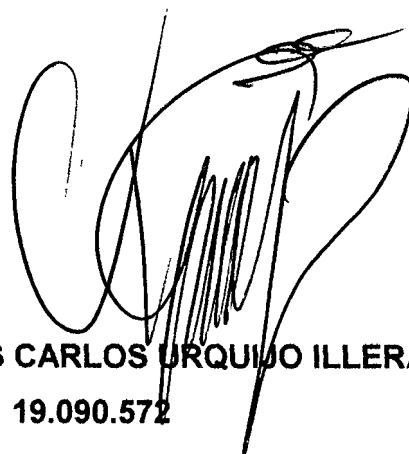
inventiva a la solicitud, pero también porque los procesos existentes previamente no permitían la obtención de polipéptidos biológicamente activos de estas dos fracciones como incluso lo menciona D1, en contraposición con el proceso sencillo y detallado de la invención para obtener los polipéptidos linfo-reticulares de la invención.

Dado que se ha respondido punto por punto a las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente continuar con el trámite de la solicitud de patente referida.

4. Notificaciones.

El suscrito recibirá notificaciones en la Carrera 7ª # 17 – 01 (701) y el solicitante C&D Pharma las recibirá en la Carrera 18 A No. 101-42 apto 502.

Señor Superintendente,



LUIS CARLOS URQUIJO ILLERA
CC. 19.090.572
T.P 33.422

Capítulo Reivindicatorio Modificado

1. Un proceso para la obtención de una mezcla de polipéptidos linforeticulares caracterizado porque comprende los pasos de :
 - Fraccionar hígado y bazo de cerdo sano en trozos pequeños
 - Agregar Papaína comercial al fraccionado y dejar en maceración
 - Moler y homogenizar el producto
 - Adicionar ácido cítrico, pepsina y pancreatina previamente disueltas en agua.
 - Llevar el producto a las condiciones de hidrólisis con una temperatura entre 30° - 40°C durante 24 a 36 horas.
2. Proceso de la reivindicación 1 caracterizado por que la etapa de maceración ocurre en un lapso de 2 a 4 horas.
3. Proceso de la reivindicación 1 o 2, en que durante la hidrólisis se toman muestras control para determinar perfil protéico y control microbiológico.
4. Proceso de la reivindicación 1 en que la adición de ácido cítrico, pepsina y pancreatina hasta alcanzar el pH adecuado.
5. Proceso de la reivindicación 1 en que el producto es almacenado a temperatura entre 3 a 30°C.
6. Proceso de acuerdo con la reivindicación 4 caracterizado porque el pH de la mezcla adecuado está entre 4.5 – 5.7
7. Proceso de la reivindicación 1 caracterizado porque la humedad se encuentra entre 1.3 a 2,2%
8. Un proceso para la obtención de una mezcla de polipéptidos linforeticulares caracterizado porque comprende los pasos de :
 - Fraccionar hígado y bazo de cerdo sano en trozos pequeños
 - Colocar los trozos en un recipiente y agregar Papaína comercial, dejar en maceración
 - Moler los trozos

- Una vez molidos, colocar el producto de la molienda en una licuadora, hasta homogenizar el producto.
- Recibir el producto homogéneo del paso anterior en un recipiente
- Adicionar ácido cítrico, pepsina y pancreatina previamente disueltas en agua desmineralizada.
- Colocar el producto en una marmita previamente calentada y someter a hidrólisis durante 24 a 36 horas, temperatura 30 – 40°C controlando cada 2 horas
- Al cabo de 24 a 36 horas, colocar el producto en bandejas, extendiéndolo en capas y llevarlas al horno regulado a temperatura entre 30 – 40°C, hasta obtener una humedad baja;
- Proceder a pulverizar el producto hasta obtener un polvo con tamaño de partícula homogéneo
- Tamizar y guardar en recipientes herméticos en atmósfera de Nitrógeno y bolsa de polietileno negra para protegerlo de la luz directa.

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión

- ☒ Patente de Invención
☐ Patente de Modelo de Utilidad
☐ Registro de Diseño Industrial
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒

C&D PHARMA GMB E.U.

Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☒ NIT ☐ Otro Número 830.095.692

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
COLOMBIA	CARRERA 18 A N. 101-42 APTO 502	BOGOTÁ D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
		6218252

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

URQUIJO ILLERA LUIS CARLOS 19.090.572 33.422
Apellidos y Nombre Documento de identificación Tarjeta profesional

Dirección y domicilio		Ciudad
CARRERA 7ª # 17-01 (711)		BOGOTÁ D.C.
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
lcurquijo@gmail.com		3421272

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general _____

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente <u>08-114412</u> _____ _____ De: _____ A: _____	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No _____ Fecha <u>DD / MM / AA</u>

6. Anexos
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
LUIS CARLOS URQUIJO ILLERA	
Nombre y apellidos	Firma
19.090.572	33.422
C.C	Tarjeta Profesional

26 15

DOCUMENTO DE CESION DE GUILLERMO MEJIA MEJIA

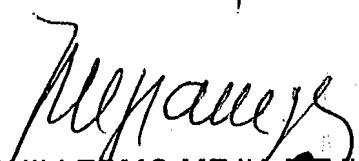
A :

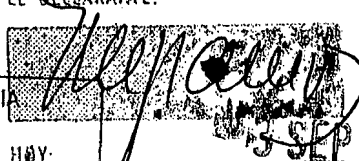
C Y D PHARMA E. U. NIT N° 830095692

GUILLERMO MEJIA MEJIA, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma obrando a nombre y en representación propias, y en uso de plenas facultades, físicas y mentales, por el presente documento, **CEDO TODOS LOS DERECHOS QUE ME CONFIERE**, ó me pueda conferir **LA PATENTE DE INVENCION de LOS POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES (L.M.W.) COMPUESTO (GE-CD 1) Y SU PROCESO DE FRAGMENTACION PEPTIDEA ORIGINAL** a la empresa **C Y D PHARMA E. U.**, con NIT N° 830095692, con domicilio en la ciudad de Bogotá, D. C., Carrera 18 A N° 101-42.

Que en desarrollo de esta cesión, la empresa **C Y D PHARMA E. U.**, podrá contratar la fabricación, distribución, venta y comercialización tanto del producto terminado, como de la materia prima con terceros y en general realizar todos los actos de comercio para la realización del producto y el proceso objeto de esta patente, a nivel nacional, e internacional.

Para constancia de lo anterior, firmo, con presentación personal, ante notario, en la ciudad de Bogotá, a los tres (3) días del mes de Septiembre del año dos mil ocho (2.008)
Cordialmente,


GUILLERMO MEJIA MEJIA
C.C. 61089.087

ILIGENCIA DE RECONOCIMIENTOS
NOTARIA ANTE LA NOTARIA 27 DEL CIRCUITO DE SANTAFE DE BOGOTA
27
Comparecencia
Con C.C. 61089.087
De: Guillermo Mejia Mejia
Y DECLARO QUE LA FIRMA Y LA HUUELA QUE APARECEN EN EL PRESENTE DOCUMENTO SON SÍTOS Y QUE EL CONTENIDO DEL MISMO ES VERDADERO.
EL DECLARANTE:

Hoy: 03 SEP 2008
FUELLA
REPÚBLICA DE COLOMBIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Notaria 27 Bogotá D.C.
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

AL SUSCRITO SECRETARIO GENERAL
AD-HOC MICO CONTRA LA CORRUPCIÓN
ENTRADA CON LA AUTENTICACIÓN
CON EL SEÑALADO QUE SE
EL SEÑALADO GENERAL A...



01



* 1 2 3 9 3 2 3 7 2 *

27 16



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

30 DE OCTUBRE DE 2012

HORA 12:29:15

R036259306

PAGINA: 1 de 2

* * * * *

CERTIFICADO DE EXISTENCIA Y REPRESENTACION LEGAL O INSCRIPCION DE DOCUMENTOS

LA CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA, CON FUNDAMENTO EN LAS MATRICULAS E INSCRIPCIONES DEL REGISTRO MERCANTIL

CERTIFICA:

NOMBRE : C & D PHARMA GMBH E U

N.I.T. : 830095692-5

DOMICILIO : BOGOTA D.C.

CERTIFICA:

MATRICULA NO: 01144841 DEL 12 DE DICIEMBRE DE 2001

CERTIFICA:

RENOVACION DE LA MATRICULA :27 DE OCTUBRE DE 2011

ULTIMO AÑO RENOVADO: 2011

ACTIVO TOTAL REPORTADO:\$7,500,000

CERTIFICA:

DIRECCION DE NOTIFICACION JUDICIAL : TV 18 A NO. 101-42 502

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL DE NOTIFICACION JUDICIAL : GUILLOMEJIA@GMAIL.COM

DIRECCION COMERCIAL : TV 18 A NO. 101-42 502

MUNICIPIO : BOGOTA D.C.

EMAIL COMERCIAL : GUILLOMEJIA@GMAIL.COM

** ATENCION : ESTA SOCIEDAD NO HA CUMPLIDO CON LA OBLIGACION **

** LEGAL DE RENOVAR SU MATRICULA MERCANTIL DESDE : 2012 **

CERTIFICA:

CONSTITUCION : QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTACION LEGAL DEL 03 DE DICIEMBRE DEL 2001 , INSCRITA EL 12 DE DICIEMBRE DEL 2001 BAJO EL NUMERO 00805902 DEL LIBRO IX, SE CONSTITUYO LA EMPRESA UNIPERSONAL DENOMINADA: C & D PHARMA GMBH E U

CERTIFICA:

VIGENCIA: QUE LA SOCIEDAD NO SE HALLA DISUELTA. DURACION HASTA EL 03 DE DICIEMBRE DEL 2021 .

CERTIFICA:

OBJETO SOCIAL: LA EMPRESA TENDRA POR OBJETO, EL DESARROLLO DE LAS SIGUIENTES ACTIVIDADES: 1.- LA COMPRA, VENTA, FABRICACION, DISTRIBUCION IMPORTACION, EXPORTACION DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS, COSMETICOS Y PRODUCTOS DE BELLEZA Y MATERIAS PRIMAS PARA ELLOS. 2.- REALIZACION DE ESTUDIOS E INVESTIGACIONES SOBRE TODO TIPO DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS. COSMETICOS, PRODUCTOS DE BELLEZA Y DE TOCADOR; LA OBTENCION DE REGISTROS SANITARIOS PARA TALES PRODUCTOS, AL IGUAL QUE MARCAS, PATENTES, LICENCIAS, CONCESIONES PARA LOS MISMOS Y LA VENTA, ARRENDAMIENTO, LICENCIAMIENTO DE TALES REGISTROS, MARCAS, PATENTES, LICENCIAS Y CONCESIONES. 3.- LA REPRESENTACION DE CASAS NACIONALES Y EXTRANJERAS, EL

AGENCIAMIENTO DE ELLAS COMO FABRICANTE, DISTRIBUIDOR O COMERCIALIZADOR Y LA COMERCIALIZACION DE LOS PRODUCTOS SUMINISTRADOR POR TALES CASAS NACIONALES O EXTRANJERAS, EN DESARROLLO DE SU OBJETO, PODRA LA SOCIEDAD: 1- ADQUIRIR, ENAJENAR Y GRAVAR TODA CLASE DE BIENES, MUEBLES E INMUEBLES. 2.- ABRIR, COMPRAR, VENDER, ARRENDAR, LIMITAR Y REALIZAR TODA CLASE DE ACTOS DE ADMINISTRACION Y DISPOSICION SOBRE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO. 4.- FORMAR PARTE DE TODO TIPO DE SOCIEDADES QUE TENGAN UN OBJETO SOCIAL SIMILAR O COMPLEMENTARIO AL DE ESTA. 5.- CELEBRAR TODOS LOS CONTRATOS Y EJECUTAR TODOS LOS ACTOS, CIVILES Y MERCANTILES, NECESARIOS Y RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL.

CERTIFICA:

CAPITAL :

SOCIO EMPRESARIO
MEJIA MEJIA GUILLERMO
NO. CUOTAS: 5,000.00

IDENTIFICACION

C.C. 00006089087

VALOR: \$5,000,000.00000

CERTIFICA:

REPRESENTACION LEGAL: ADMINISTRACION.- LA ADMINISTRACION DE LA EMPRESA ESTARA EN CABEZA DE UN GERENTE.

CERTIFICA:

** NOMBRAMIENTOS : **

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DE REPRESENTACION LEGAL DEL 03 DE DICIEMBRE DEL 2001 , INSCRITA EL 12 DE DICIEMBRE DEL 2001 BAJO EL NUMERO 00805902 DEL LIBRO IX , FUE(ON) NOMBRADO(S):

NOMBRE

IDENTIFICACION

GERENTE

MEJIA MEJIA GUILLERMO

C.C.00006089087

CERTIFICA:

FACULTADES DEL REPRESENTANTE LEGAL: FACULTADES DEL GERENTE. EL GERENTE ES EL REPRESENTANTE LEGAL DE LA EMPRESA, CON FACULTADES, POR LO TANTO, PARA EJECUTAR TODOS LOS ACTOS Y CONTRATOS ACORDES CON LA NATURALEZA DE SU ENCARGO Y QUE SE RELACIONEN DIRECTAMENTE CON EL GIRO ORDINARIO DE LOS NEGOCIOS DE LA EMPRESA. EN ESPECIAL, EL GERENTE TENDRA LAS SIGUIENTES FUNCIONES: 1.- USAR DE LA FIRMA O RAZON SOCIAL; 2.- DESIGNAR LOS EMPLEADOS QUE REQUIERA EL NORMAL FUNCIONAMIENTO DE LA COMPAÑIA Y SEÑALARLES SU REMUNERACION. 3.- RENDIR CUENTA DE SU GESTION AL CONSTITUYENTE, EN LA FORMA ESTABLECIDA EN EL ARTICULO UNDECIMO. 4.- CONSTITUIR LOS APODERADOS JUDICIALES NECESARIOS PARA LA DEFENSA DE LOS INTERESES SOCIALES. PARAGRAFO.- EL GERENTE REQUERIRA AUTORIZACION PREVIA DEL CONSTITUYENTE PARA LA EJECUCION DE TODO ACTO O CONTRATO QUE EXCEDA DE DIEZ MILLONES DE PESOS (\$10.000.000).

CERTIFICA:

DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN EL CODIGO DE PROCEDIMIENTO ADMINISTRATIVO Y DE LO CONTENCIOSO Y DE LA LEY 962 DE 2005, LOS ACTOS ADMINISTRATIVOS DE REGISTRO AQUI CERTIFICADOS QUEDAN EN FIRME DIEZ (10) DIAS HABILES DESPUES DE LA FECHA DE INSCRIPCION, SIEMPRE QUE NO SEAN OBJETO DE RECURSOS.

* * * EL PRESENTE CERTIFICADO NO CONSTITUYE PERMISO DE
* * * FUNCIONAMIENTO EN NINGUN CASO

* * *
* * *

SEÑOR EMPRESARIO, SI SU EMPRESA TIENE ACTIVOS INFERIORES A 30.000 SMLMV Y UNA PLANTA DE PERSONAL DE MENOS DE 200 TRABAJADORES, USTED TIENE DERECHO A RECIBIR UN DESCUENTO EN EL PAGO DE LOS PARAFISCALES DE



01



* 1 2 3 9 3 2 3 7 3 *

28 17



CAMARA DE COMERCIO DE BOGOTA

SEDE NORTE

30 DE OCTUBRE DE 2012

HORA 12:29:15

R036259306

PAGINA: 2 de 2

* * * * *

75% EN EL PRIMER AÑO DE CONSTITUCION DE SU EMPRESA, DE 50% EN EL SEGUNDO AÑO Y DE 25% EN EL TERCER AÑO. LEY 590 DE 2000 Y DECRETO 525 DE 2009.

RECUERDE INGRESAR A www.supersociedades.gov.co PARA VERIFICAR SI SU EMPRESA ESTA OBLIGADA A REMITIR ESTADOS FINANCIEROS. EVITE SANCIONES.

EL SECRETARIO DE LA CAMARA DE COMERCIO,

VALOR : \$ 4,000

DE CONFORMIDAD CON EL DECRETO 2150 DE 1995 Y LA AUTORIZACION IMPARTIDA POR LA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, MEDIANTE EL OFICIO DEL 18 DE NOVIEMBRE DE 1996, LA FIRMA MECANICA QUE APARECE A CONTINUACION TIENE PLENA VALIDEZ PARA TODOS LOS EFECTOS LEGALES

29¹⁸

SEÑORES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
BOGOTÁ, COLOMBIA

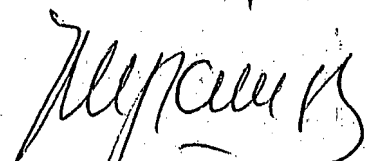
REF.: PODER ESPECIAL

GUILLERMO MEJIA MEJIA, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma obrando a nombre y en representación propias, comedidamente informo a Ustedes que confiero Poder Especial, amplio y suficiente al Doctor **LUIS CARLOS URQUIJO ILLERA**, mayor de edad, identificado con Cédula de Ciudadanía No. 19.090.572 de Bogotá, Abogado con Tarjeta Profesional No. 33.422 del C. S. J., para que a mi nombre y en mi representación, solicite, tramite y obtenga ante ese Despacho **PATENTE DE INVENCION de LOS "POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES (L:M:W:) COMPUESTO (GE-CD 1) ."** Y SU PROCESO DE FRAGMENTACION PEPTIDEA ORIGINAL Y LA PROTECCION DEL COMPUESTO (GE-CDI) DESARROLADO A TRAVES DE DICHO PROCESO

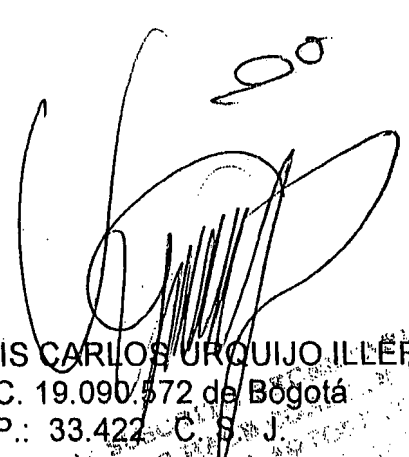
Queda el Doctor **URQUIJO ILLERA** facultado además para recibir, desistir, transigir, conciliar, pagar impuestos determinados por la Ley, renunciar, sustituir, revocar y reasumir dichas sustituciones, demandar, presentar oposiciones, observaciones, notificarse y en general realizar todas y cada una de las diligencias tendientes a la obtención de la mencionada patente.

Sírvanse, reconocer Personería Jurídica y tener como mi apoderado al doctor **URQUIJO ILLERA** en los términos y para los efectos en que se encuentra conferido el presente poder.

Cordialmente,



GUILLERMO MEJIA MEJIA
C.C. 6'089.087



Acepto: **LUIS CARLOS URQUIJO ILLERA**
C.C. 19.090.572 de Bogotá
T.P.: 33.422 C. S. J.

AD-HOC
SECRETARIO GENERAL AD-PT
CON EL VOTO DE LA MAYORIA

LA OFICINA DE RECONOCIMIENTO GENERAL
AD-HOC HACER CONFORME A LOS PASES
EN LOS QUE SE DESARROLLE
EL SERVICIO DE RECONOCIMIENTO GENERAL
Y LA OFICINA DE RECONOCIMIENTO GENERAL
AD-HOC HACER CONFORME A LOS PASES

REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
Bogotá D.C. 27 de Septiembre de 2008

OFICINA DE RECONOCIMIENTO GENERAL
NOTARIA ANTE LA NOTARIA 27 DEL CIRCUITO
DE SANTAFE DE BOGOTA
Comparado con C.C.
He: 27
Y DECLARO QUE LA FIRMA Y LA HUELLA QUE APARECEN
EN EL PRESENTE DOCUMENTO SON SUYOS Y QUE EL
EL DECLARANTE:
[Firma]
HE: 27 SEP 2008
HUELLA
MARIA EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA VEINTISIETE
REPUBLICA DE COLOMBIA

Coltano
9082
Maria
9082
del 19

8019

OBSERVACIÓN: Ésta es una solicitud de fraccionamiento de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente 08-114412. Esta división se realiza como consecuencia de las observaciones hechas por su Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 12545. Por esta razón solicitud que esta divisional sea tratada con el beneficio de la presentación de la solicitud original para efectos de fecha de presentación del 27 de octubre de 2008.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente 08-114412.

20
31

PROCESO PARA OBTENER MEZCLA DE POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES Y COMPOSICIONES QUE LOS COMPRENDEN

OBJETIVO

Proporcionar un proceso de fragmentación peptídica original, para la obtención especialmente del compuesto GE-CD1 obtenido a través de dicho proceso.

Otro objeto de la presente solicitud son las composiciones farmacéuticas que comprenden las fracciones peptídica como GE-CD1

Otro objeto adicional es el método de tratamiento con los fragmentos peptídicos obtenidos por el método de fragmentación presentado en la memoria descriptiva.

El campo Tecnológico en que se circunscribe la presente invención es el campo de la biotecnología, especialmente en el área de la fragmentación proteica y comprendiendo un proceso metodológico, para la obtención de péptidos de origen animal, tal como POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES (L.M.W.) y esencialmente el compuesto GE-CD 1.

ESTADO DEL ARTE PREVIO

La fragmentación proteica es un proceso bien conocido. Se conocen diferentes métodos para la fragmentación de proteínas En la actualidad, se clasifican diferentes técnicas de acuerdo a las características y a los propósitos utilizados.

Nuestro proceso se ubica dentro de las actividades biológicas, utilizando técnicas mixtas ácido-enzimáticas.

La técnica de fragmentación proteica controlada, se puede llevar a cabo hoy en día, por procesos de hidrólisis, ácida, básica, enzimática y mixta.

Las técnicas de fragmentación proteica más comunes en la actualidad, son las técnicas ácido-enzimáticas, las cuales utilizan especialmente el ácido clorhídrico (HCl) y la pepsina como agentes fragmentadores y catalizadores.

Los procesos tecnológicos y métodos de control están hoy en día a escala planta piloto, otros completamente desarrollados, pero siempre descritas con márgenes tan amplios, que no aportan información de gran valor, por lo que en las condiciones en que se llevan a cabo, deben investigarse.

La fragmentación de proteínas tiene al menos dos propósitos:

EL SECRETARIO GENERAL AD-HOC

- 1) Aislar ciertos componentes y clasificar sus características y funciones.
- 2) Como ayuda diagnóstica y terapéutica en el campo de la medicina clínica, por el conocimiento obtenido a través de éstas investigaciones.

El crédito de la fragmentación de proteínas en la era moderna se atribuye al químico Joseph Steward Fruton (1930) quien degradó los péptidos mediante jugos digestivos, obteniendo y clasificando los aminoácidos esenciales. Fisher en 1934, publicó su "teoría peptídea", en la cual describió los enlaces peptídeos, coformados por ácidos carboxílicos y aminas nitrogenadas. Las experiencias de Fisher nos permitieron conocer los primeros 18 aminoácidos.

El cáncer es una enfermedad que ha afligido a la especie humana desde la remota antigüedad. Hoy en día se conoce suficientemente sobre esta patología celular y las terapias vigentes, sin duda alguna, han permitido salvar la vida de muchas personas en todo el mundo. No obstante, aparte de la cirugía precoz, que suele ser curativa en la mayoría de los casos, las sesiones de quimioterapia y radioterapia que hoy utilizamos, a pesar de los avances tecnológicos logrados, no deja de ser falible en un cierto porcentaje de casos y conlleva todavía reconocidos efectos colaterales indeseables. Los costos de estos tratamientos siguen siendo altos y a veces inasequibles para muchos pacientes en algunos países del mundo. Una situación similar se presenta con otro tipo de patologías, como es el caso del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (S.I.D.A.), donde el costoso y no siempre bien tolerado tratamiento con sustancias antirretrovirales, no ha logrado aun controlar efectivamente el problema de esta penosa enfermedad, que ha sido acertadamente nominada como "el azote del siglo".

Existe también un grupo muy importante de enfermedades que son las llamadas autoinmunes, donde el organismo fabrica proteínas contra sus propios tejidos, produciendo dolencias crónicas, algunas dolorosas, incapacitantes y deformantes, de muy difícil manejo y como las anteriores, de costos elevados para las entidades prestadoras y el paciente, como por ejemplo el caso de la artritis reumatoidea, el Síndrome de Sjogren, la artritis psoriática, algunas discrasias sanguíneas, atópicas dermatológicas y respiratorias, etc.

En el momento actual, este es un problema que tienen que afrontar las organizaciones mundiales de salud y los gobiernos, los cuales encuentran serias dificultades económicas para sortear las necesidades básicas de atención en la mayoría de los casos.

Un profesor de medicina y cirugía la Universidad de Berlín, el Doctor Walter Kuhlman, quien estaba encargado de obtener insulina para el estado, descubrió en forma casual, un compuesto proteico derivado de fragmentos celulares esplénicos, el cual inducía cualidades

"energéticas" muy particulares en los pacientes a quienes fue administrado. Esta sustancia, que el llamó compuestos CT y posteriormente SP1, exhibía además la propiedad de revertir eficazmente una serie de tumores de tipo carcinoma y sarcomatoso. Sus experiencias preliminares fueron presentadas en el año de 1953, ante la sociedad oncológica de Madrid y sus trabajos avalados y publicados por esa organización (1)(2). Motivado por los resultados de sus hallazgos clínicos, el doctor Kuhlmei obtiene un PH D. en bioquímica y se dedica en compañía de sus hijos Christian y Jurgen (Médico Internista oncólogo y PHD en bioquímica respectivamente) al estudio de estos compuestos en su clínica Winnerhof (Alpes Bávaros) y en su laboratorio HorFerVit Pharma de Oldenburgo (Alemania). Estos científicos proponen entonces, el tratamiento metabólico del cáncer, basándose en la teoría de la disminución no tóxica de la glicólisis celular (3). El profesor Kuhlmei y sus antecesores, Freund en Viena y Neuberg en Berlín, Mueller, Warburg y Von Euler, algunos de ellos discípulos del famoso premio Nóbel de química Dr Kühne, (padre de las enzimas) habían estudiado el metabolismo celular y las reacciones "fermentativas" que se sucedían en la célula (2). Se conoció que el metabolismo celular (anabolismo- catabolismo) se encuentra particularmente aumentado en la célula cancerosa y se pensó entonces que interviniendo en dicho metabolismo, a través de la disminución no tóxica de la glicólisis, inducida por el efecto de estos compuestos proteicos, la célula malignizada se vería afectada en su respiración anaeróbica y en su nutrición, evitando su reproducción y logrando consecuentemente, la involución tumoral y la reducción de las metástasis, con una eventual apoptósis o muerte celular(3). El proceso de disminución de la glicólisis afecta únicamente a las células con metabolismo anormal.

Estudios posteriores llevados a cabo en forma aislada en algunos países europeos: Alemania, España, Croacia, lograron demostrar que estos compuestos propician la formación de células mononucleares periféricas, incentivan la producción de INF intrínseco y activan la formación de NKC (Células Naturales Asesinas). Los compuestos SP1 (Polyerga) han demostrado su capacidad para reducir el número de metástasis experimentales de pulmón por carcinoma mamario y células de melanoma en animales de experimentación.

A pesar de estos esfuerzos de investigación, y su reconocido uso clínico en Europa) y algunos países asiáticos, donde se ha demostrado su eficacia, la utilización de este tipo de sustancias proteicas, ahora llamadas BRMs (Biological Response Modifiers) o APRs (Acute Phase Reactants) y otras denominaciones, sigue siendo en algunas partes, cuestionada y descartada para su valoración por parte de la medicina alopática reductiva.

No obstante, hoy en día se ha logrado demostrar en Alemania y Norteamérica, que los tratamientos conjugados de tipo oncológico tradicional, asociados a algún tipo de terapia

EL SUSCRITO ENCENDIÓ LA LAMPARA
ADJUNTAR LA COPIA DEL DOCUMENTO
SEÑALANDO LA PAGINA DE LA COPIA
CON LA FECHA QUE EN TIENE
LA VISTA.
EL SECRETARIO GENERAL ADJUNTO

que propicie una mejoría del sistema inmune, conlleva a una mejor evolución clínica, en una mayoría sustancial de los casos tratados. Este enfoque está ahora, afortunadamente, cobrando un mayor interés y vigencia, en Europa, Asia y finalmente en Norteamérica.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La Propuesta del tratamiento de apoyo metabólico se asocia al concepto de que la célula es una fábrica inteligente de proteínas y que, cuando su funcionamiento metabólico se encuentra afectado, esta anomalía, se traduce en cambios anatómicos y fisiológicos, reconocibles en los cortes anatomopatológicos y en las alteraciones funcionales observadas en la práctica médica corriente. De allí la importancia de un soporte metabólico específico para suministrar a una célula o tejido específico en deterioro, elementos proteicos (núcleo y citoplasmáticos) de bajo peso molecular (L.M.W.) sanos y compatibles, asociados a ese tejido particular. Se asume actualmente que esta misma célula inteligente, aprovecharía este soporte exógeno para reparar y construir nuevas proteínas relacionadas con dicho sistema, tratando de suplir la deficiencia que afecte al mismo, lo cual permitiría su autorregulación y modulación. Este fenómeno se puede constatar muy bien en la clínica con la administración de hormonas, iodo, calcio, vitaminas e inmunoglobulinas en enfermedades carenciales, donde la sustancia mineral o proteica se dirige y beneficia selectivamente al órgano o sistema afectado, cuando es administrada en forma ponderada.

Es conocido que los péptidos de bajo peso molecular (L.M.W.), una vez administrados, son inmediatamente seleccionados principalmente por las cadenas de ácidos nucleicos citoplasmáticos, especialmente por el RNA transportador, para suministrar aminoácidos adecuados y compatibles al ribosoma celular, estructura ésta, donde se lleva a cabo la síntesis de nuevos elementos proteicos de variada naturaleza.

Estas sustancias estructuralmente similares a las proteínas de la célula humana, han demostrado ser prometedoras en el tratamiento de algunas patologías de tipo viral, como es el caso de la Influenza tipo A y la hepatitis B crónica, donde el virus, (formado por un ácido nucleico y una proteína) es incapaz de reproducirse por sí mismo, por lo cual, subvierte y altera los códigos genéticos y metabólicos de la célula, para lograr su replicación y extensión celular.

Actualmente se desconoce puntualmente cual es el mecanismo de acción de estos oligopéptidos inmunomoduladores y la probable interacción que presentan con otras reacciones metabólicas del organismo, pero se han podido demostrar sus efectos biológicos y sus efectos clínicos positivos, sobre los parámetros de peso corporal, mejora del estado general, de la calidad de vida e incremento del tiempo de supervivencia, en pacientes

~~SECRET~~ ~~CONFIDENTIAL~~ ~~AD. 100~~

oncológicos sometidos a quimioterapia y radioterapia careciendo virtualmente de los efectos colaterales presentados por los medicamentos usualmente prescritos. Esta sola característica constituye una ventaja terapéutica, además de los bajos costos comparativos de estos compuestos con las terapias regulares.

Definiciones.

Los POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES (PLR), de bajo peso molecular (L.M.W.), están compuestos de una cantidad porcentual definida de Inmunoglobulinas (IgG, IgM, e IgA) y un grupo heterogéneo de veinte (20) aminoácidos, once compuestos nitrogenados y oligoelementos específicos, obtenidos de órganos, tejidos y células del sistema inmune de origen porcino. Ahora que se ha elucidado la constitución del genoma de este animal, llevada a cabo por el Instituto de Genología de Beijing, China y el Ministerio de Salud de Dinamarca (2001-2006), al igual que ahora se conoce la constitución del genoma humano, se puede analizar y garantizar una mejor compatibilidad genética y metabólica con el ser humano, que con las de cualquier otro animal hasta ahora conocido y utilizado en investigación.

-POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES obtenidos por fragmentación proteica controlada, provienen de tejidos esplénicos y hepáticos, sanos e inmunocompetentes del bazo, que es el órgano secundario más importante del sistema linfático, sitio principal de síntesis de las Inmunoglobulinas IgG, IgM e IgA y reservorio de todas las células periféricas del sistema y de los tejidos hepáticos (Hígado), órgano donde se producen las principales reacciones de fase aguda y la síntesis de proteínas plasmáticas; rico en células reticuloendoteliales (Células de Kupffer), ácidos nucleicos 80 % ribosomales y portador de células pluripotenciales. De allí su nombre de POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES. Los (P.L.R.), se postulan pues, como COADYUVANTES METABOLICOS ESPECIFICOS para el normal funcionamiento celular.

Los bioquímicos de hoy en día, conocen muy bien los mecanismos celulares para la síntesis de proteínas y saben, que de hecho, la célula es la mejor fábrica de proteínas que existe en la naturaleza.

También se sabe que la célula, para proveerse de energía y sintetizar nuevas proteínas para su normal funcionamiento y reparación, necesita obligatoriamente, al menos, de 20 aminoácidos fundamentales; 10 esenciales, es decir, los que no puede sintetizar la célula y tienen que ser aportados exógenamente por los alimentos, 2, semiesenciales, que son aquellos que le es difícil proveer al organismo durante el desarrollo y crecimiento, y ocho

EL SECRETARIO GENERAL AN-PR

no esenciales, los cuales la célula puede sintetizar a través del aprovechamiento de la urea y los compuestos nitrogenados.

Asimismo, necesita del Nitrógeno y de diez (10) sales minerales u oligoelementos (Na, K, Cl, Mg, Ca, P, Fe, Cu, Zn, Mn) para estructurar nueva proteína y participar en los procesos hidroelectrolíticos, que la célula necesita para controlar su presión osmótica, garantizar el proceso de fosforilación oxidativa y mantener la homeostásis celular.

Aquí se presenta la invención sobre un nuevo compuesto proteico de tipo BRM obtenido a partir de células del sistema linforeticulor-de origen porcino. Este compuesto, presenta un perfil electroforético con un altísimo contenido de inmunoglobulinas, un 70 % aprox. de gglobulinas, 30% de β y α globulinas, así como unas franjas consistentes de oligopéptidos de bajo peso molecular, situadas entre los 40.000 y los 6.000 Daltons.

Se han estudiado, un grupo heterogéneo de 81 pacientes con diferentes patologías donde se incluyeron enfermos con lesiones oncológicas de diverso tipo y estado evolutivo, herpes zoster, artritis reumatoidea, síndrome de Sjogren, anemias aplásicas y displásicas de distinta etiología, etc. Los resultados obtenidos permiten concluir, que el efecto inmunomodulador de estos oligopéptidos, ha sido indiscutiblemente confirmado en la mejoría del estado ponderal, físico y energético y la normalización de los perfiles hematológicos, en la mayoría de los casos estudiados. Llama la atención la sorprendente respuesta clínica y hematológica observada en algunos casos de VIH-SIDA incluidos en el estudio, donde las cargas virales y los perfiles inmunes demostraron mejorías sustanciales, no logrados durante más de dos y un año y medio de tratamiento convencional.

Esta nueva mezcla peptídica es efectivo para el manejo de un nuevo enfoque terapéutico, en el diseño de un tratamiento metabólico de apoyo para ciertas enfermedades, en donde el deterioro y el descuido del sistema inmune, no permite una recuperación eficiente de las patologías. Considerando por otra parte que, de hecho, algunas de las terapias tradicionales utilizadas en la actualidad, contribuyen de algún modo a empeorar el rendimiento del sistema inmunológico del paciente, lo cual obliga en algunos casos a suspender temporal o definitivamente los tratamientos. No contemplar esta alternativa disponible, es también una forma de dejar en manos de otros médicos colaboradores bien intencionados, el manejo de esta faceta de la enfermedad, creando confusión y desagrado por parte de algunos especialistas.

El concepto de utilizar sustancias de apoyo, que demuestren un efecto inmunomodulador, debería formar parte del protocolo formal para el tratamiento de varias enfermedades;

SECRETARÍA GENERAL
AL SEÑOR EN JEFE DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
CON EL SEÑOR EN JEFE DEL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
SECRETARÍA GENERAL AD-INT

23
84

especialmente de aquellas en las que conocemos o creemos existe, un deterioro de dicho sistema, ya sea naturalmente asociado a la enfermedad o inducido como efecto colateral de otras terapias regulares.

Existen otros tipos de compuestos de origen proteico vegetal, con alto contenido en aminoácidos esenciales, que han sido postulados y utilizados como terapia de apoyo para el sistema inmunológico, con algunos aceptados beneficios clínicos todavía no suficientemente referenciados. Algunos de estos, han sido erróneamente considerados como BRMs y se ha especulado con su uso. Tal vez sea también por esta causa, que todavía persiste cierta aprehensión hacia este tipo de terapias y especialmente hacia los tratamientos de tipo biológico, pese a las observaciones categóricas de su eventual utilidad, por parte de investigadores reconocidos mundialmente en Europa y Asia, quienes han preconizado desde la década de los 80, la utilización sistemática de los oligopéptidos específicos de bajo peso molecular, de origen biológico, como tratamiento efectivo para el cáncer y otras enfermedades, donde existen trastornos metabólicos celulares reconocidos o sospechados.

Las innovaciones de éste proceso de fragmentación proteica acido-enzimática, consisten en:

i) Sustitución de reductores por otros de características apropiadas en cuanto al pH, pero diferentes de su fuente biológica: animal por vegetal. Se ha sustituido el ácido clorhídrico tradicional, utilizado en la digestión peptídica natural animal, por un ácido orgánico tal como el ácido cítrico o tartárico, acético de origen vegetal, hasta obtener potenciales de hidrógeno, apropiados para el proceso de hidrólisis. El propósito de ésta variante es sustituir un agente fraccionante como el ácido clorhídrico, muy agresivo sobre las proteínas, por un ácido de origen vegetal, el cual permite manejar en forma más adecuada el pH del medio en el cual va a desarrollarse la fragmentación.

Se requiere incorporar un reactivo enzimático tal como papaína en el proceso enzimático de fragmentación, complementando y reforzando la acción de la pepsina. La finalidad de agregar papaína es una variante para mejorar el rompimiento de los enlaces peptídicos, desde ángulos distintos de incidencia, con el objeto de lograr una fragmentación mas particularizada. Se conoce hoy en día, que la pepsina y la papaína, inciden sobre los enlaces peptídicos en diferentes ángulos de reactividad.

Se introduce en la reacción pancreatina, con el objeto de completar el proceso de fragmentación peptídica, tal como lo hace de manera natural en sus funciones digestivas, después del tránsito gástrico, debido a que las reacciones deben producirse en el más suave


SECRETARÍA GENERAL DE SALUD
AD-NO

Han sido obtenidos los polipéptidos linfo-reticulares (L.M.W.) del tejido linfoide y reticular de células porcinas y han sido estudiados desde el punto de vista de su estructura bioquímica, su comportamiento biológico y sus perfiles electroforéticos y clínicamente, en un grupo de 372 pacientes con diversas patologías, en donde se asume existe un compromiso del sistema inmune, observándose resultados clínicos y paraclínicos muy satisfactorios en una mayoría significativa de los casos revisados. Se ha probado los efectos de nuevos compuestos inmunomoduladores o modificadores de la respuesta Biológica (BRM) (Compuestos CD-GE 1 y CD-PLR 2) en diferentes patologías supuestamente inmunocomprometidas, tales como entidades oncológicas de diverso tipo y estadio evolutivo, VIH, Herpes I y 2, Herpes Zoster, Hepatitis B, artritis reumatoidea, Síndrome de Sjögren, anemias aplásticas y displásicas de distinta etiología, etc.) Los resultados obtenidos y las respuestas observadas, permiten concluir a los investigadores, sobre la necesidad de seguir estudiando con atención el aparente efecto inmunoestabilizador de este tipo de compuestos y considerar su utilización racional en algunas de éstas entidades.

Hígado fresco de cerdo	3 kg.
Bazo fresco de cerdo	2 kg.
Ácido Cítrico USP	60 gr.
Pepsina anhidra	60 gr.
Papaína	30 gr.
Pancreatina	3 gr.
Agua purificada c.s.p	500 ml.

SECRETARIO GENERAL
ADJUNTO GENERAL DE LOS EE. UU.
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
CON EL SEÑOR JUEFE

(Handwritten signature)

SECRETARIO GENERAL A-O-T

- Fraccionar hígado y bazo de cerdo sano en trozos pequeños, retirándole previamente tejidos extraños y saldos de tejido graso.

- Colocarlas en un recipiente adecuado y agregar la Papaína comercial que opcionalmente puede estar previamente disuelta en agua, dejar en maceración por 2 a 4 horas.
- Posteriormente pasarlas por un molino.
- Una vez molidas, proceder a colocar el producto de la molienda anterior en una licuadora, hasta obtener un producto homogéneo.
- Recibir en un recipiente adecuado, puede ser de vidrio o acero inoxidable.
- Adicionar Ácido Cítrico, Pepsina y Pancreatina de previamente disueltas en agua desmineralizada, hasta que el pH de la mezcla este entre 4.5 - 5.7.
- Colocar el producto en una marmita previamente calentada y someter a hidrólisis durante 24 a 36 horas, temperatura 30 - 40° C controlando cada 2 horas. Tomar muestras control para determinar perfil proteico y control microbiológico.
- Al cabo de 24 a 36 horas, colocar el producto en bandejas, extendiéndolo en capas delgadas y llevarlas al horno regulado a temperatura entre 30 - 40° C, hasta obtener una humedad de 1.3 - 2.2%.
- Proceder a pulverizar el producto hasta obtener un polvo con tamaño de partícula homogéneo.
- Tamizar por malla apropiada y guardar en recipientes herméticos en atmósfera de Nitrógeno y bolsa de polietileno negra para protegerlo de la luz directa.
- Almacenar a temperatura entre -3 a 30° C.
- Tomar muestra para verificar contenido y llevar a cabo pruebas microbiológicas.
- Rotular debidamente como cuarentena, anotando fecha de fabricación, número de lote y fecha de vencimiento. Almacenar en área de cuarentena.
- Una vez aprobado, rotular como producto aprobado, anotando número de lote, fecha de fabricación, fecha de vencimiento y número de análisis. Almacenar en área de materia prima aprobada, protegiendo de la luz directa y a temperatura inferior de 30° C.

Las pruebas biológicas se llevan a cabo llevando el producto obtenido con el proceso arriba descrito, en una forma farmacéutica de presentación de uso oral, tal como tabletas, capsular o microencapsulando el polvo del producto obtenido y luego haciendo una suspensión con

SECRETARÍA DE SALUD
ESTADO DE GUATEMALA
INSTITUTO VETERINARIO Y ZOOTECNIA
C. B. GARCÍA
10/10/2014

las microcapsulas, ya que este producto proteico es farmacológicamente efectivo por vía oral.

PRUEBAS BIOLOGICAS

Materiales y Métodos

Las pruebas biológicas se realizaron pacientes portadores del VIH, en un grupo de 21 pacientes confirmados VIH positivos, de acuerdo con los parámetros institucionales regulares, para el tratamiento integral de esta patología.

La muestra estuvo configurada por pacientes de ambos sexos (16 hombres y 5 mujeres) en edades entre los 17 y los 50 años, que representan el 27.5% del universo en prueba. El tiempo de observación de los pacientes fue de un año, período en el cual se evaluaban mensualmente por un equipo multidisciplinario.

Los pacientes en prueba fueron ingresando al estudio en forma aleatoria, ajustándose a los criterios de inclusión para cada grupo, de acuerdo al protocolo establecido para estas pruebas biológicas.

Se trató de un estudio Fase IV, aleatorio, comparado, prospectivo en el tiempo.

GRUPO A (TESTIGO)

Se tomo como patrón o base del estudio, este grupo de siete pacientes (cinco hombres y dos mujeres), obtenidos en forma aleatoria, tratados paralelamente, los cuales recibían únicamente tratamiento HAART convencional. Dichos pacientes fueron objeto de los mismos parámetros de observación de los pacientes de los grupos B y C descritos a continuación, con los cuales fueron confrontados. Conformaron éste grupo siete pacientes (cinco hombres y dos mujeres). Se compararon los resultados del grupo testigo o patrón (A) con los grupos que recibieron tratamiento adicional con Polipéptidos Linforeticulares PLR (L.M.W), únicamente (grupo B) y tratamiento de PLR conjuntamente con HAART (Grupo C). Se anota, que estos pacientes fueron observados y tratados por el mismo grupo de profesionales, encargados del estudio.

GRUPO B

Se incluyeron siete (7) pacientes (cinco hombres y dos mujeres), a quienes les fueron suplementados únicamente Polipéptidos Linforeticulares (PLR) de bajo peso molecular (L.M.W.) en dosis de 300 mg/día, administrándose 150 mg cada doce horas, antes de

desayuno y comida. El criterio de inclusión de estos pacientes se basó en la sintomatología, el recuento inicial de linfocitos CD4 y las cifras de las cargas virales. En éste grupo los CD4 estuvieron entre 717 y 179, con excepción de un caso con 28 células CD4 y menores de 100.000 cargas respectivamente, al igual que el grupo C y el grupo A (testigo o patrón). Se exceptúa un caso (No 7), quien solicitó ser incluido en la prueba con 500.000 cargas virales.

GRUPO C

Se incluyeron siete (7) pacientes a quienes se les suministró tratamiento HAART (tri y tetraconjugado) con diferentes medicamentos antirretrovirales, de acuerdo a los estándares institucionales. Este grupo estuvo conformado por cinco hombres y dos mujeres, a quienes se le suministraron Polipéptidos Linforeticulares (PLR) de bajo peso molecular (L.M.W.) adicionales, en dosis de 300 mg/ día, administradas en dos tomas, antes de desayuno y comida. Criterio de inclusión: Igual a los anteriores, cargas virales menores de 100.000, linfocitos CD4, menores o mayores de 250 células.

Ambos grupos B y C, ingresaron al estudio en forma voluntaria y fueron advertidos previa y suficientemente, del tipo de terapia adicional o única que habrían de recibir.

PARAMETROS DE OBSERVACION:

i) PESO CORPORAL: Todos los pacientes tuvieron controles mensuales de peso corporal, desde el momento del ingreso hasta la fecha de corte un año más tarde.

ii) INDICE DE MASA CORPORAL (I.M.C.)

A todos los pacientes se les calculó el índice de masa corporal y se practicó evaluación nutricional, desde el momento del ingreso hasta la fecha de corte. Este índice pretende valorar el estado nutricional del paciente y su comportamiento a través del estudio. Esta evaluación fue practicada por la Dra. Mónica Andrea Torres, Nutricionista de dicha institución, anexa al programa integral de atención.

iii) CUADRO HEMATICO

Durante el tiempo de la observación, se solicitaron entre dos y tres cuadros hemáticos de control, con intervalos de aproximadamente cuatro meses. Los resultados de estos análisis fueron comparados contra un cuadro hemático testigo, practicado antes de ingresar al estudio. Se valoró la evolución del cuadro

blanco; leucocitos, neutrófilos, linfocitos y monocitos, así como los valores de hemoglobina (Hgb) hematocrito (Hto) y recuento de plaquetas en el cuadro rojo, dato éste último, muy importante para estimar la toxicidad de las terapias regulares.

iv) PERFILES INMUNOLOGICOS

El recuento de linfocitos CD4 sigue considerándose hoy en día, el mejor marcador biológico del estado inmunológico del paciente y un indicador válido para la progresión de la enfermedad (1) ya que los receptores de membrana del linfocito CD4 (ayudador), son atacados selectivamente por el virus VIH, constituyéndose en la célula "target" o blanco del agente patológico. "Su utilidad es conocer el momento de evolución de la enfermedad y definir la iniciación de terapias profilácticas o del tratamiento antiviral" (2). Durante el tiempo de la observación se practicaron como mínimo dos controles de linfocitos CD4 y CD8, los cuales fueron comparados con los valores iniciales obtenidos al momento del ingreso al estudio. Estos exámenes fueron practicados a los pacientes con intervalos aproximados de seis meses, según los estándares institucionales.

v) CARGAS VIRALES

El descenso de las cargas virales hasta su indetectabilidad (menor de 50, 40 y 25 copias, según la técnica utilizada), es un objetivo terapéutico y un parámetro fundamental para conocer el estado, la evolución y el control del agente patógeno, permitiéndonos además, detectar el momento y la magnitud de una efusión viral. Para el efecto, se llevaron a cabo como mínimo, dos (2) controles de cargas virales, durante el tiempo de la observación (Control de C.V. cada seis meses), de acuerdo a los protocolos institucionales. Los datos obtenidos fueron comparados con las cargas iniciales obtenidas al momento del ingreso.

vi) VALORACION ENERGETICA- CALIDAD DE VIDA

Estos parámetros tuvieron seguimiento y fueron valorados por la sicóloga clínica, a través de una apreciación objetiva del observador y subjetiva por parte de los pacientes. Los resultados fueron evaluados en cada uno de los pacientes del grupo B y C, antes, durante y al finalizar el tiempo de tratamiento.

No se practicó test de Karnofsky para la evaluación de la calidad de vida. Método utilizado: escala de Liker 1:5.

SECRETARIA GENERAL

vii) ENFERMEDADES OPORTUNISTAS

En nuestro medio, las enfermedades oportunistas de mayor incidencia son: La tuberculosis pulmonar, la candidiasis esofágica, la toxoplasmosis cerebral y las neumonías micóticas y bacterianas. Otras enfermedades son escasas o no bien registradas (21). En el presente estudio, se trató de constatar la presencia o ausencia de enfermedades oportunistas y su posible impacto sobre la evolución clínica de la enfermedad, durante el tiempo de observación.

viii) EFECTOS COLATERALES/ TOLERANCIA

Se evaluaron en todos los grupos, especialmente en los grupos B y C, la presencia de efectos colaterales atribuibles a los tratamientos, así como la aceptación de la tolerancia individual y general de la terapia estudiada.

ix) TOXICIDAD

Durante el tiempo de la evaluación se practicaron en algún momento, y en forma no rutinaria, pruebas de Creatinina, perfiles lipídicos, y pruebas de función hepática (Transaminasas y Bilirrubinas) a los pacientes, con el objeto de determinar la eventual toxicidad atribuible al tratamiento. Estas pruebas no se evaluaron, por razones éticas, en el grupo testigo o patrón A, ya que no eran objetivo fundamental del estudio propuesto.

RESULTADOS

(a)- PESO CORPORAL:

RECIBIDO EN EL INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
 2007 JUN 28 10:30 AM
 DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
 CON EL N.º 123456789
 DIRECCIÓN GENERAL DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS
 CON EL N.º 123456789

TABLA Nº 1
CONTROL DE PESO CORPORAL

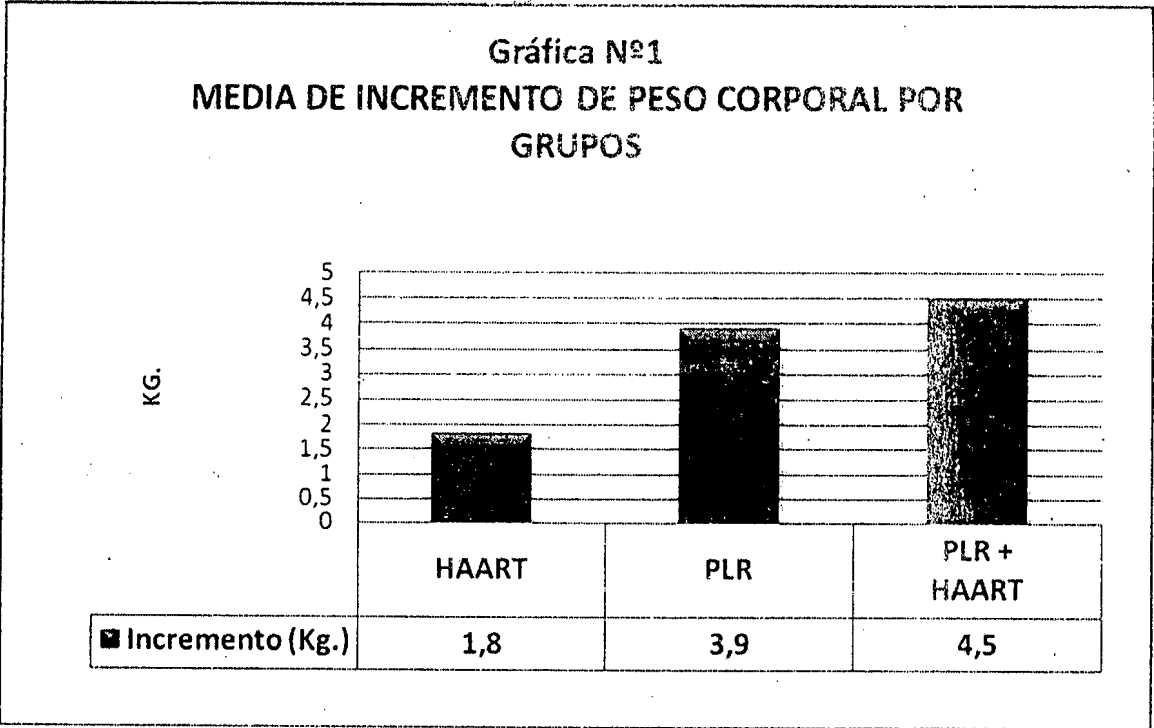
GRUPO A (TESTIGO O PATRON)																		
TRATAMIENTO CON HAART UNICAMENTE																		
PTE	S	E	H.C.	TTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	RES	A (Kg)
AHT	F	27	24813711	AZT+3TC+NfV 3TC+EFV+Eatav.	53.0	57.7	52.8	52.7	51.0	51.5	51.4	52.9	52.7	52.8	52.0	52.0	P	-1.0
JFS	M	37	89003370	Jul. 3TC+ABC+ATZ+RTV+3 TC+AZT+EFV	52.0	52.0	49.6	52.0	52.0	51.9	51.0	54.0	53.0	53.9	54.0	53.0	G	+1.0
LGC	M	33	14990443	Mar. ABC+DDI+AZT+RTV	63.0	62.0	62.0	62.0	63.2	62.7	62.1	62.1	62.1	61.8	62.4	62.5	E	-0,5
JEC	M	49	9779458	AZT+3TC+EFV	69.0	68.7	70.0	69.4	59.4	69.0	69.0	70.0	70.0	70.0	71.0	71.0	G	+2.0
OBA	M	36	7562564	AZT+DDI+2TV+ABC	56.5	57.5	56.5	56.5	56.3	55.7	55.0	56.0	57.5	57.5	58.2	57.9	G	1,4
MAR	F	42	24808196	AZT+3TC+EFV	48.0	50.0	50.0	49.4	49.0	49.0	51.0	51.0	50.0	54.6	47.2	47.9	E	-0.1
ARG	M	48	4375176	AZT+3TC+Kaletra	60.0	60.4	59.9	60.5	60.0	60.2	60.0	60.4	61.3	60	60.7	60.0	E	0.0

GRUPO C TRATAMIENTO CON HAART + PLR																						
Nº	PTE	S	E	H.C.	TTO	PLR	D	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	RES	A (Kg)	
1	G.E.Y	F	26	36300407	ATH-3TC-KLI	Feb 21/07	2	44.0	44.8	44.3	44.3	43.6	44.4	41.5	41.6	41.7	41.1	41.1	40.5	P	-3,5	
2	M.L.S	F	31	41933604	DDI-ABC-EFV	Mar 01/07	2	50.0	50.2	48.8	48.0	50.0	48.7	48.7	48.8	48.9	48.3	48.4	48.6	P	-1,4	
3	E.A	M	36	16227523	AZT-3TC-EFV	Mar 01/07	2	53.0	53.4	55.4	54.7	53.9	54.0	55.1	56.2	55.0	55.3	54.0	54.0	G	+1.0	
4	J.G.S	M	41	16136197	DDI-ABC-AZT-RTV	Mar 06/07	2	68.0	68.0	70.0	70.6	70.0	70.0	70.0	71.5	71.5	69.0	69.0	70.5	G	2,5	
5	E.M.A	M	41	94279923	AZT-3TC-EFV	Abr 25/07	2	48.7	51.9	51.9	55.7	59.9	63.0	62.2	60.6	59.4	59.4	61.0	61.0	G	12,3	
6	R.M	M	49	7523557	AZT-3TC-EFV	Abr 13/07	2	58.1	58.1	56.2	58.6	58.4	58.1	57.7	57.7	57.7	57.7	57.0	57.0	P	-1,1	
7	C.A.R	M	43	7541998	AZT-3TC-EFV	Feb 20/07	2	65.7	67.2	66.7	67.0	67.0	67.3	67.3	66.9	66.4	67.2	68.1	68.0	G	2,3	



SECRETARIO GENERAL
DIRECCION GENERAL DE
SALUD PUBLICA
MINISTERIO DE SALUD
BOGOTA

38
27



No se detectaron decrementos ponderales significativos en los grupos analizados. Es importante anotar que en los pacientes que perdieron peso (P) en los dos grupos A y C, (cuatro pacientes de los 21 estudiados (19.0 % del total de la muestra analizada), solamente uno tuvo pérdida de peso significativa de 3,5 Kg. Los grupos C y B, en su orden, fueron los que registraron mejores índices de incremento ponderal comparado con el grupo A (testigo o patrón de referencia) (Ver tabla siguiente).

INDICE DE MASA CORPORAL (I.M.C.)

TABLA N° 2
INDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

ADICIONADO
RECIBIDO
CDR
[Signature]
CENTRO NACIONAL AD-EC

GRUPO A (TESTIGO)																			
TRATAMIENTO HAART																			
Nº	PTE	S	E	H.C.	TTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	TALLA	
1	AHT	F	27	24813711	AZT+3TC+NFV 3TC+EFV+Eatav.	22.0	21.9	22.0	21.7	21.2	21.4	21.3	22.0	21.9	22.0	21.6	21.6	1,56	
2	JFS	M	37	89003370	Jul. 3TC+ABC+ATZ+RT V+ 3TC+AZT+EFV	20.3	20.3	19.3	20.3	20.3	20.7	19.9	21.0	20.7	21.0	21.0	20.7	1,61	
3	LGC	M	33	14990443	MAR. ABC+DDI+ATZ+RT V	22.5	22.1	22.1	22.1	22.7	22.2	22.1	22.1	22.1	22.0	22.2	22.3	1,68	
4	JEC	M	49	9779458	AZT+3TC+EFV	28.7	28.6	29.1	28.9	28.9	28.7	28.7	29.1	29.1	29.1	29.5	29.5	1,56	
5	OBA	M	36	7562564	AZT+DDI+RTV+AB C	21.7	22.1	21.7	21.7	21.6	21.4	21.1	21.5	22.1	22.1	22.3	22.2	1,63	
6	MAR	F	42	24808196	AZT+3TC+EFV	20.0	20.8	20.8	20.5	20.4	20.4	21.2	21.2	20.8	21.0	19.9	19.6	1,56	
7	ARG	M	48	4375176	AZT+3TC+Kaletra	24.0	24.1	23.9	24.2	24.0	24.0	24.0	24.1	24.5	24.0	24.2	24.0	1,59	

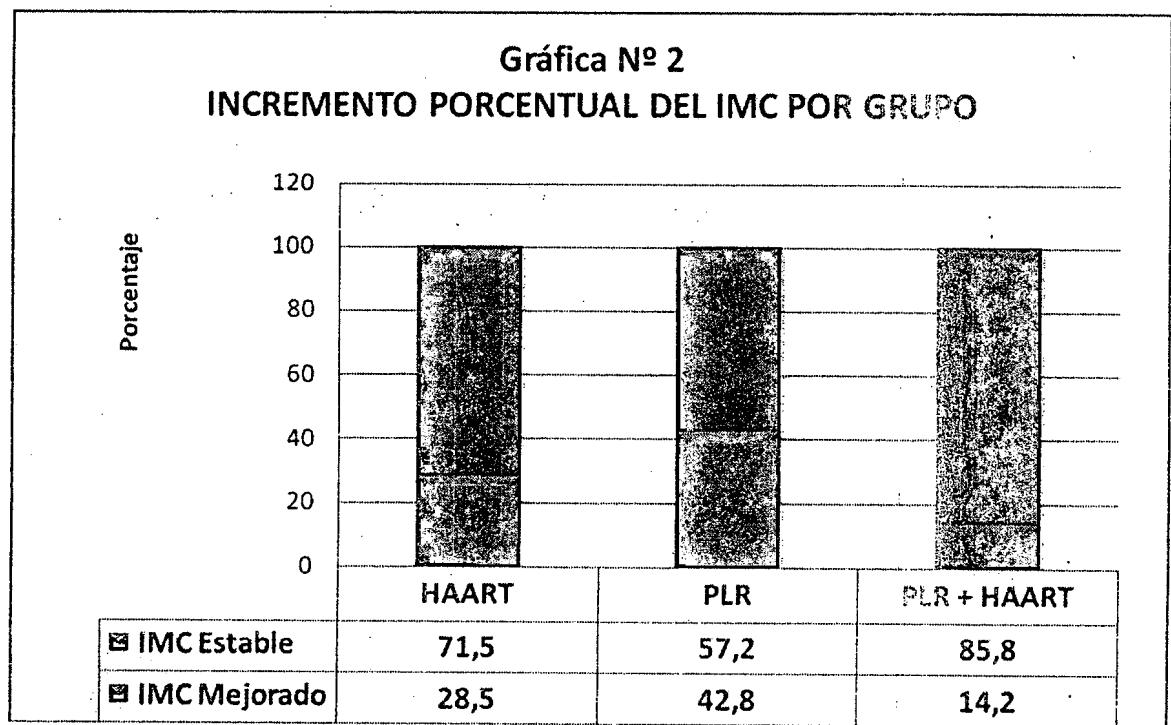
GRUPO C																			
TRATAMIENTO HAART + PLR																			
Nº	PTE	S	E	H.C.	TTO	PLR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	TALLA
1	G.E.Y	F	26	36300407	ATH-3TC-KLT	Feb 21/07	20.7	20.7	20.7	20.72	20.7	20.4	20.8	19.4	19.5	19.5	19.2	19.4	1.63
2	M.L.S	F	31	41933604	DDI-ABC-EFV	Mar 01/07	20.9	20.9	20.3	20.0	20.9	20.5	20.5	20.2	20.3	20.3	20.4	20.4	1.66
3	E.A	M	36	16227523	AZT-3TC-EFV	Mar 01/07	19.9	19.8	21.0	20.4	20.1	20.0	20.4	20.8	20.4	20.6	20.0	20.0	1.64
4	J.G.S	M	41	16136197	DDI-ABC-AZT-RTV	Mar 06/07	23.5	23.5	25.9	26.0	24.3	24.3	24.7	27.9	23.9	23.9	24.3	24.3	1.70
5	E.M.A	M	41	94279923	AZT-3TC-EFV	Abr 25/07	18.3	19.0	19.0	22.0	23.1	22.8	22.2	23.1	21.8	21.8	21.8	22.4	1.65
6	R.M	M	49	7523557	AZT-3TC-EFV	Abr 13/07	19.8	19.2	20.0	19.8	19.2	20.0	19.8	19.8	19.7	19.7	19.7	19.5	1.71
7	C.A.R	M	43	7541998	AZT-3TC-EFV	Feb 20/07	21.2	21.7	21.5	21.6	21.9	21.7	21.7	21.5	21.4	21.7	22.0	21	1.76

40
12

GRUPO A: El 100% de los pacientes que confluyeron en este grupo presentaban aceptable estado nutricional en el momento de recibir el tratamiento (todos los siete pacientes con cifras superiores a 20). En forma azarizada, resultó ser el grupo con mejor IMC al momento de iniciar el estudio. Después de un año de tratamiento HAART, el 28.5 % de los pacientes habían aumentado discretamente su IMC, el resto de pacientes (71.5 %) permanecieron estables.

GRUPO B: Dos pacientes (28.5 %) que quedaron incluidos en éste grupo presentaban al ingreso, un IMC por debajo de 20, presentando diferentes grados de deficiencia nutricional leve. Cuatro pacientes en buen estado nutricional (57.2 %) y un paciente en sobrepeso, con índice de 28.9, el cual aumentó a 29.4 durante el primer semestre de tratamiento. Durante el tiempo del seguimiento, el 42.8 % de los pacientes mejoraron su IMC y cuatro pacientes permanecieron estables (57.2 %),

GRUPO C: Tres de los siete pacientes (42.8 %) de éste grupo, ingresaron al estudio con un IMC por debajo de 20, es decir, con diferentes estados de deficiencia nutricional leve. Un paciente ingresó en buen estado de IMC (valor: 23.5). Aleatoriamente, éste fue el grupo con menor IMC inicial. (Ver tabla). En éste grupo el IMC mejoró en un paciente (14.2 %), durante el tiempo de tratamiento. El resto de pacientes (85.8 %) permanecieron estables, es decir, con índices de masa corporal, no mayor ni menor de un punto (1.0) con relación al índice inicial.



SECRETARÍA GENERAL

Los resultados obtenidos en el IMC para los tres grupos, son consecuentes con los índices relacionados con el peso, de tal manera, que con excepción de cinco pacientes de la muestra total, no se observaron variaciones significativas, en los incrementos o decrementos de las mismas. Las mejores respuestas de IMC se observaron en el grupo B.



TABLA N° 3

CONTROL CUADRO HEMATICO

GRUPO A CONTROL HAART																						
Nº	PTE	CUADRO HEMATICO INICIAL							PRIMER CONTROL							SEGUNDO CONTROL						
		Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas	Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas	Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas
1	AHT	3.200	48.6	43.7	7.7	11.5	30.1	210.000	5.800	49.0	43.9	7.8	12.6	37.2	240.000	4.200	43.4	49.3	7.4	12.3	38.2	312.000
2	JFS	5.900	62.2	33.6	4.2	11.5	34.8	209.000	8.100	64.3	29.0	6.7	13.0	38.9	249.000	7.500	45.3	42.6	12.1	12.7	37.9	266.000
3	LGC	5.800	33.6	53.5	7.8	15.8	40.1	219.000	7.000	45.5	46.6	7.8	13.4	39.2	298.000	6.300	53.1	30.6	16.3	13.6	40.5	319.000
4	JEC	5.700	59.6	36.9	3.5	13.4	40.1	208.000	4.600	43.2	48.3	8.5	14.6	48.1	468.000	4.500	59.4	35.6	5.0	16.0	46.1	359.000
5	OBA	3.200	44.2	45.0	10.8	13.5	40.6	187.000	3.500	45.5	49.8	9.7	15.5	47.9	244.000	3.300	48.1	41.0	10.9	14.2	42.7	288.000
6	MAR	4.900	69.7	28.0	3.3	13.1	39.2	525.000	5.100	66.9	27.4	5.7	11.7	35.6	409.000	5.200	69.7	28.0	3.3	13.1	35.6	359.000
7	ARG	6.400	40.8	47.7	11.6	15.4	46.1	343.000	5.100	45.2	45.5	9.3	13.9	42.0	230.000	7.700	41.5	49.2	9.3	15.4	43.5	386.000

GRUPO B
POLIPEPTIDOS LINFORETICULARES

Nº	PTE	CUADRO HEMATICO INICIAL							PRIMER CONTROL							SEGUNDO CONTROL						
		Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas	Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas	Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas
1	JAA	8.500	41.9	47.2	10.9	14.0	44.0	301.000	7.100	46.9	44.4	8.7	14.6	44.1	299.000	6.400	59.6	36.7	3.7	16.1	47.0	218.000
2	CMO	5.700	58.6	35.6	5.8	12.3	37.2	310.000	5.800	61.0	34.0	5.0	12.1	37.9	214.000	6.900	67.2	26.8	6.0	16.3	47.3	320.000
3	M.V	8.500	59.9	33.0	7.1	14.0	42.0	305.000	8.500	71.1	25.5	3.4	13.6	41.2	224.000	9.100	64.1	28.1	7.8	14.0	42.3	256.000
4	DFA	3.500	44.0	54.0	2.0	14.0	43.0	113.000	5.600	42.5	52.4	5.0	15.0	45.0	139.000	3.500	52.3	42.3	5.4	16.3	46.6	134.000
5	DRO	5.430	47.8	39.0	9.9	15.9	45.4	163.000	4.600	53.1	34.7	11.3	14.0	42.0	160.000	4.800	47.3	40.2	10.9	14.7	43.6	159.000
6	JEP	5.800	52.8	40.6	6.6	15.6	46.9	204.000	4.700	63.0	33.0	4.0	17.3	50.4	222.000	4.800	59.2	30.3	10.5	16.2	50.1	181.000
7	JM	4.700	35.5	37.6	10.7	15.7	45.1	214.000	6.500	54.0	30.0	13.0	14.7	41.0	281.000	9.000	66.4	21.3	7.2	17.9	49.7	222.000

22

ORIGINAL A.T.T.

42
31

GRUPO C
HAART+POLIPEPTIDOS LINFORETICULARES

Nº	PTE	CUADRO HEMATICO INICIAL							PRIMER CONTROL							SEGUNDO CONTROL						
		Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas	Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas	Leuco.	Neutro.	Linfos.	Monos.	Hgb	Hto	Plaquetas
1	G.E.	4.600	22.2	21.0	6.7	12.0	21.0	319.000	2.200	16.8	14.0	0.2	12.6	37.9	334.000	3.700	54.8	36.5	8.7	11.3	33.6	258.000
2	MLS	5.000	26.0	38.0	8.6	13.0	39.0	298.000	4.600	61.1	34.5	4.4	12.2	38.0	256.000	4.100	20.7	40.9	6.4	12.0	38.2	302.000
3	E.A	6.000	79.0	23.0	4.0	14.0	42.0	197.000	5.000	64.2	25.8	10.0	16.5	51.1	306.000	6.000	59.6	35.4	5.0	16.5	50.6	340.000
4	JGS	8.000	34.5	47.5	18.1	14.4	44.4	191.000	9.700	59.7	35.4	4.9	14.7	43.5	109.000	9.100	46.7	45.8	7.5	13.3	39.4	203.000
5	EMA	3.700	48.2	43.4	8.4	10.8	32.4	295.000	6.600	60.1	35.1	4.8	12.0	32.2	283.000	7.500	72.2	20.4	7.4	14.3	44.4	376.000
6	RM	4.700	62.0	32.8	5.2	14.5	44.0	190.000	6.000	63.9	30.4	5.7	16.0	47.1	214.000	5.900	55.9	33.4	10.7	14.9	45.3	319.000
7	CAR	9.500	68.0	25.8	6.2	15.0	45.8	298.000	8.100	65.0	30.5	4.5	15.3	44.8	233.000	6.200	51.6	39.9	8.5	14.8	43.4	306.000

At:
AD-
SECCION DE
CON-
SECRETARIA GENERAL AT-
1004

GRUPO A (TESTIGO):

LEUCOCITOS: Se obtuvo mejoría leucocitaria en seis de los siete casos estudiados (85.7 %) y desmejoría en un caso

POLIMORFONUCLEARES: Tres pacientes mejoraron (42.8 %). Dos pacientes desmejoraron (28.5%) y dos permanecieron estables

LINFOCITOS: Un solo paciente mostró mejoría. Tres desmejoraron (42.8 %) y tres permanecieron estables

MONOCITOS: 42.8 % de los pacientes mejoraron el conteo linfocitario. 42.8 % desmejoraron. Un paciente permaneció estable

PLAQUETAS: El 85.7 % de los pacientes (6) mejoraron el recuento plaquetario. Un paciente desmejoró

HENOglobINA: Tres pacientes mejoraron la Hgb (42,8 %), tres no mejoraron (42,8 %) y uno permaneció estable

HEMATOCRITO: El 71.4 % de los pacientes mejoró el hematocrito. Dos pacientes no mejoraron (28.5 %)

GRUPO B:

LEUCOCITOS: El 42.8 % del grupo mejoró los leucocitos. Tres desmejoraron levemente (42.8) y uno permaneció estable

POLIMORFONUCLEARES: Seis pacientes mejoraron (85.7 %). Uno estable

LINFOCITOS: El 85.7 de los pacientes no mostraron mejoría del recuento linfocitario periférico. Con excepción de un paciente (7B), las cifras permanecieron dentro del recuento diferencial normal, durante todo el tratamiento.

MONOCITOS: Se observó un aumento significativo en el 71.4 % de los casos. En dos pacientes decreció el número de monocitos

PLAQUETAS: Mejoría del recuento plaquetario en el 71.4 % de los pacientes. Desmejoría leve en dos casos

HEMOglobINA: Mejoría en cinco pacientes (71.4 %) Desmejoría en uno, estable en otro

HEMATOCRITO: Mejoría del hematocrito en seis pacientes (85.7 %). Desmejoría en un caso

GRUPO C:

LEUCOCITOS: Dos pacientes (28.5%) mejoraron el conteo de leucocitos. Se observó decremento en el 57,1 % y uno estuvo estable



SECRETARIA GENERAL ADJUNTA

POLIMORFONUCLEARES: El 57.1 % de los pacientes mejoraron el recuento. Dos pacientes (28.5 %) presentaron desmejoría leve de polimorfos y un paciente se mantuvo estable durante el tiempo de la observación.

LINFOCITOS: El recuento linfocitario mejoró en el 71.4 % de los pacientes El 28.5 % (dos pacientes) desmejoraron

MONOCITOS: 71.5 % de los pacientes mejoraron el conteo de monocitos y el restante desmejoró

PLAQUETAS: Seis pacientes mejoraron el recuento plaquetario (85.7 %). Uno presentó desmejoría

HEMOGLOBINA: El 71.4 % de los pacientes mejoraron sus niveles de hemoglobina. El 42.8 % desmejoró.

HEMATOCRITO: El 71.4 % de los pacientes de éste grupo mejoró su hematocrito. Dos pacientes mostraron leve desmejoría

Únicamente cuatro de los 21 pacientes estudiados (19.0 %) iniciaron el estudio con leucopenia por debajo de 3.700 leucocitos y dos pacientes terminaron con moderada leucopenia (3.400 y 3.300) en el grupo B y A respectivamente. De igual manera, ningún paciente estuvo significativamente trombocitopénico al ingresar al estudio y ninguno lo estuvo durante el tiempo de la observación. Con excepción de dos pacientes con Hemoglobinas de 9.9 y 10.8 gm x mL respectivamente, todos los pacientes restantes (90.9 %), ingresaron al estudio con niveles de hemoglobina y hematocritos aceptables para el medio.

Los resultados observados en los tres grupos muestran fluctuaciones, no significativas, en la mayoría de los segmentos del cuadro blanco y rojo, durante el tiempo del tratamiento. La evolución del cuadro hemático no parece ser un parámetro importante para el seguimiento de ésta entidad y no se observó correlación con la clínica, el recuento de linfocitos CD4-CD8, ni las carga virales.

La mejor respuesta en el cuadro rojo en general, se observó en los grupos B y C.

PERFILES INMUNES:

SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE ATENCIÓN
AL PACIENTE
DIRECCIÓN GENERAL DE
EVALUACIÓN Y CONTROL DE
SERVICIOS
DIRECCIÓN GENERAL DE
REGISTRO Y ESTADÍSTICA
DIRECCIÓN GENERAL DE
INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
RECURSOS HUMANOS
DIRECCIÓN GENERAL DE
SISTEMAS DE INFORMACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
VIGILANCIA Y CONTROL DE
CALIDAD
DIRECCIÓN GENERAL DE
EVALUACIÓN Y CONTROL DE
SERVICIOS
DIRECCIÓN GENERAL DE
REGISTRO Y ESTADÍSTICA
DIRECCIÓN GENERAL DE
INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
NUTRICIÓN Y ALIMENTACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
PROMOCIÓN Y PREVENCIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
RECURSOS HUMANOS
DIRECCIÓN GENERAL DE
SISTEMAS DE INFORMACIÓN
DIRECCIÓN GENERAL DE
VIGILANCIA Y CONTROL DE
CALIDAD

CONTROL PERFILES INMUNES

GRUPO A (TESTIGO)											
TRATAMIENTO HAART											
PTE	S	E	H.C.	INICIAL		PRIMER CONTROL		SEGUNDO CONTROL		EVOLUCION	
				CD4	CD8	CD4	CD8	CD4	CD8	CD4	CD8
AHT	F	27	24813711	356	963	304 *	793	391	997	+35	+34
JFS	M	37	89003370	125	658	239	1.027	395	1.682	+270	+1024
LGC	M	33	14990443	251	1.844	228 *	2.021	162 *	>2.000	- 89	+156
JEC	M	49	9779458	303	1.663	221 *	569	327	669	+24	-994
OBA	M	36	7562564	16	630	134	1.035	215	681	+199	+51
MAR	F	42	24808196	152	639	104 *	712	127 *	574	- 25	-65
ARG	M	48	4375176	584	>2.000	371 *	1840	644	>2.000	+60	>2.000

- Media ponderada de linfocitos CD4 por paciente = $\bar{x}$ = 67.7 células

- Media ponderada de linfocitos CD8 por paciente = $\bar{x}$ = 29.4 células

a.

(*) No se logró superar el conteo inicial.

SECRET

GRUPO B											
TRATAMIENTO PLR											
PTE	S	E	H.C.	INICIAL		PRIMER CONTROL		SEGUNDO CONTROL		EVOLUCION	
				CD4	CD8	CD4	CD8	CD4	CD8	CD4	CD8
J.A.A	M	17	89041353	516	785	1.012	>2.000	472 *	1.605	- 44	+820
C.M.O	F	30	24812455	304	837	572	1.715	782	-	+478	+878
M.V	F	33	34658333	435	923	544	1.647	832	>2.000	+397	+1077
D.F.A	M	36	18414924	235	920	318	1.423	493	1.069	+258	+149
D.R.O	M	50	20070228	179	464	581	1.005	403	930	+206	+466
J.E.P	M	32	89004460	717	>2.000	678 *	-	578 *	1.063	-139	-937
J.M	M	43	20030022	28	673	101	1.168	273	680	+245	+7
-Media ponderada de linfocitos CD4 por paciente = $x = 200$ células -Media ponderada de linfocitos CD8 por paciente = $x = 351.4$ células											

(*) No se logró superar el conteo inicial

SECRETARÍA DE SALUD
 DIRECCIÓN GENERAL DE ATENCIÓN PRIMARIA
 DIRECCIÓN DE ASISTENCIA COMUNITARIA
 DIRECCIÓN DE ASISTENCIA ESPECIAL
 DIRECCIÓN DE ASISTENCIA ESPECIAL ADULTOS
 DIRECCIÓN DE ASISTENCIA ESPECIAL ADULTOS
 DIRECCIÓN DE ASISTENCIA ESPECIAL ADULTOS

45^{3A}

al momento del segundo control,

LINFOCITOS CD4: Únicamente dos de los siete pacientes (28.5 %) de este grupo, presentaron mejoría de los linfocitos CD4 durante el primer control. Cinco de siete (71.5 %) desmejoraron su conteo celular de linfocitos CD4 durante el primer control. En el segundo control, cinco pacientes (71.4 %) habían mejorado el conteo de linfocitos CD4 con relación al valor inicial. Dos pacientes (28.5 %) permanecían sin mejoría o habían presentado decrecimiento celular en relación con el control anterior. La media de incremento registrado para el grupo fue de 67.7 células al momento del segundo control, después de un año de tratamiento.

LINFOCITOS CD8: Se registró mejoría de los CD8 en cinco pacientes (71.5%) Dos pacientes presentaron desmejoría (26.5 %) y un paciente permaneció estable, durante los dos primeros controles. Media del incremento celular para el grupo: 29.4 células.

GRUPO B:

LINFOCITOS CD4: Seis de siete pacientes (85.7 %) de los pacientes mejoraron los linfocitos ayudadores CD4 desde el primer control. Un paciente presentó desmejoría desde el primer control. Durante el último control se observó mejoría en el 71.5 % de los pacientes. Media del incremento celular para el grupo: 200 células.

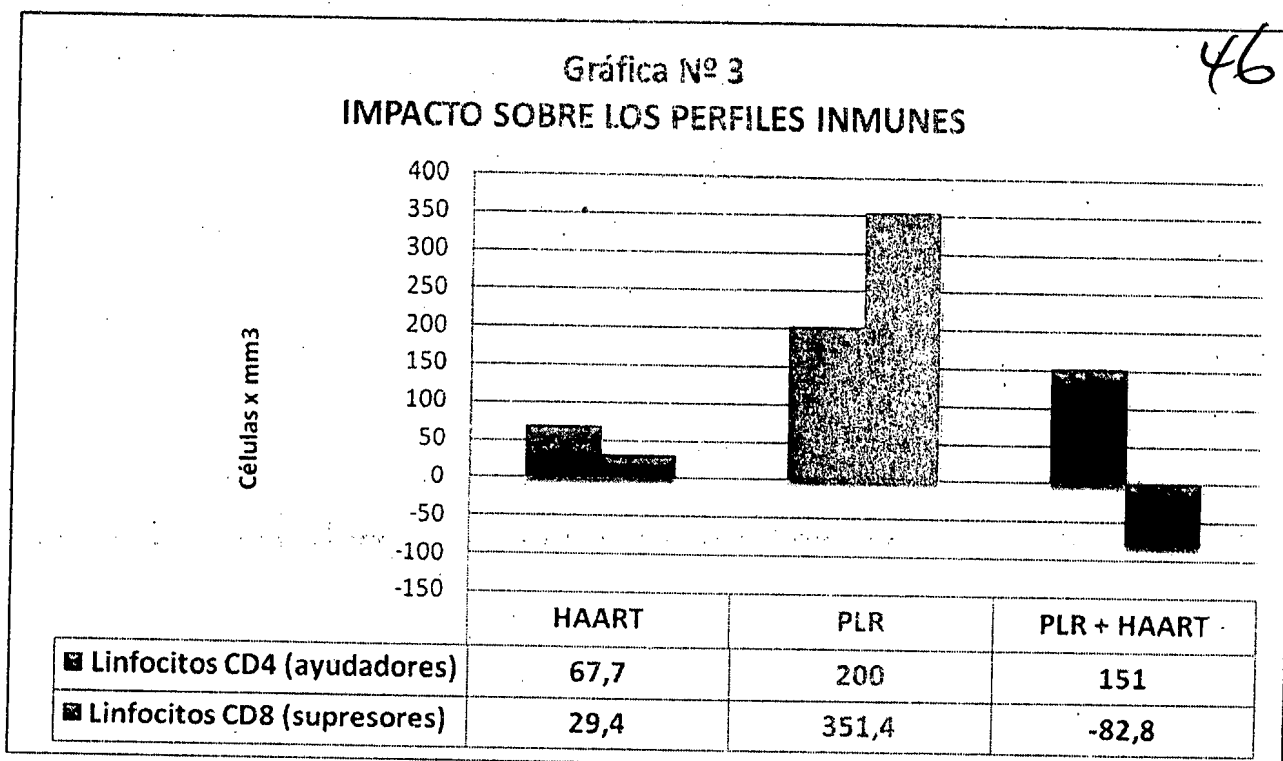
LINFOCITOS CD8: Mejoría del 100 % de los linfocitos supresores (citolíticos), en seis de los pacientes estudiados durante el primer control. . Media del incremento celular para el grupo al finalizar el estudio: 351.4 células.

GRUPO C.:

LINFOCITOS CD4: Cinco de los siete pacientes del grupo (71.5 %) mejoraron los recuentos de linfocitos CD4 ayudadores (Helpers) en el primer control. Durante el segundo control, el 100 % de los pacientes habían mejorado sus linfocitos CD4 en relación con el dato inicial. Media de incremento celular para el grupo: 151 células.

LINFOCITOS CD8: Los Linfocitos CD8 (supresores) mejoraron en el 87.5 % de los pacientes desde el primer control. Al finalizar el estudio se encontró un decremento de linfocitos CD8 de - 82.8 células, que amerita ser estudiado. No obstante, ninguno de los pacientes estuvo severamente linfopénico.

SECRETARÍA GENERAL AD.FA



GRAFICA No 3-Se registra el incremento celular linfocitario observado en los tres grupos, durante el tiempo de tratamiento

COMENTARIOS: Los mejores resultados en relación con el incremento de Linfocitos CD4 durante el primer control se observaron en el Grupo B, es decir en los pacientes tratados con POLIPEPTIDOS LINFO-RETICULARES (L.M.W.) únicamente, observándose una media de incremento de 200 células por paciente (Linfocitos CD4), al final del estudio, seguidos del grupo C (Mixto PLR + HAART). (Media de 151 células). Estos dos grupos aventajaron al grupo testigo A en forma importante, en el cual se observó una media ponderada de 67.7 células por paciente, según se muestra en las tablas y las gráficas a continuación. Igualmente, el incremento de linfocitos CD8 se evidenció en mayor proporción en el grupo B. Estos resultados parecen estar confirmando el efecto inmunoestimulante y/o inmunomodulador, de éstos compuestos en forma precoz y consistente. "Se considera que el recuento de linfocitos CD4 es el mejor marcador biológico de la progresión de la enfermedad. Al comienzo del período asintomático o "ventana inmunológica" el recuento de los CD4, suele ser normal 800-1.100/mm³, luego empieza a descender 40 a 80 células por año (2).

El recuento periódico de CD4 se suele hacer con intervalos basados en el número de células: Si el inicial es mayor de 300 células/mm³ (Cada seis meses). Si está entre 200 a 300 células cada cuatro meses y si el conteo es menor de 200 células, no es necesario continuar realizándolo, salvo como control de la terapia HAART, cuando no hay respuesta clínica a la

misma, después de un tiempo de tratamiento (2). Los estudios realizados a pacientes asintomáticos que adhieren a las terapias HAART, suelen iniciar tratamiento cuando el conteo de linfocitos está cercano o por debajo de 200 células/mm³ (1).

Los linfocitos CD8 o supresores (citotóxicos) no son tenidos muy en cuenta hoy en día, para el seguimiento de la enfermedad, desde el punto de vista inmunológico. Sin embargo, su recuperación es siempre deseable en la medida en que el sistema inmune se fortalece.

CARGAS VIRALES:

TABLA N° 5

CONTROL DE CARGAS VIRALES

GRUPO A (TESTIGO)						
TRATAMIENTO HAART						
PTE	S	E	H.C.	INICIAL	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL
AHT	F	27	24813711	1.908	< 25	>25
JFS	M	37	89003370	93.500	15.000	72
LGC	M	33	14990443	6.100	1.344	10.000 *
JEC	M	49	9779458	6.410	< 25	>25
OBA	M	36	7562564	5.500	430	250
MAR	F	42	24808196	< 40	400 *	< 25
ARG	M	48	4375176	< 40	980 *	<25

(*) = No se logró superar el conteo inicial

GRUPO B						
TRATAMIENTO PLR						
PTE	S	E	H.C.	INICIAL	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL
J.A.A	M	17	89041353	690	>25	>25
C.M.O	F	30	24812455	50.000	24.000	>25

LABORATORIO GENERAL

36
47.

M.V	F	33	34658333	100.000	34.000	42.000 *
D.F.A	M	36	18414924	7.837	81.000 *	8.800
D.R.O	M	50	20070228	5.230	2.591	2.160
J.E.P	M	32	89004460	6.600	7.800 *	2600
J.M	M	43	20030022	> 500.000	1.249	>50

(-)= No pudo obtenerse dato al momento del cierre

(*)= No se logró superar el conteo inicial

GRUPO C						
TRATAMIENTO HAART + PLR						
PTE	S	E	H.C.	INICIAL	PRIMER CONTROL	SEGUNDO CONTROL
G.E.Y	F	26	36300407	1.600	< 25	<25
M.L.S	F	31	41933604	< 25	< 25	<25
E.A	M	36	16227523	220	<25	-
J.G.S	M	41	16136197	< 25	25	<25
E.M.A	M	41	94279923	71	25	<25
R.M	M	49	7523557	32.057	73.000 *	<25
C.A.R	M	43	7541998	< 25	< 25	<25

(-)= No pudo obtenerse dato al momento del cierre

(*)= No se logró superar el conteo inicial

GRUPO A (TESTIGO)

Mejoría de las cargas virales en cinco de los siete pacientes (71.5 %) durante el primer control y desmejoría en dos pacientes (28.5 %) Mejoría de tres pacientes del grupo en el segundo control y desmejoría de los valores de cargas virales en un paciente durante el segundo control. Con excepción de un solo paciente (Caso 2), todos los seis pacientes

SECRETARÍA GENERAL ADMINISTRATIVA

Mejoría de las cargas virales en primer control: (28.5 %) Desmejoría (71.5 %). Segundo control: Persiste incremento negativo de las cargas virales en un paciente (14.5%).

Cinco de de siete pacientes, presentaron mejoría de sus cargas virales (71.5 %) durante el primer control. Desmejoría en dos pacientes en el primer control y mejoría en el segundo control. Al finalizar el seguimiento, dos pacientes se encontraban indetectables (<50), tres habían reducido en forma importante sus cargas virales. Una paciente que evolucionaba satisfactoriamente, no reportó segundo control, al momento del cierre. Al igual que en el grupo testigo, al final de la evaluación un paciente no había reducido sus cargas virales (14.2. %).

Mejoría de las cargas virales en seis de los siete pacientes del grupo (85.8 %) durante el primer control y desmejoría en un paciente. Seis de los siete pacientes de éste grupo (85.8 %) permanecieron o devinieron indetectables (< 25) durante el primer control. Durante el segundo control el paciente que había desmejorado, devino indetectable (< 25). Al momento del segundo control (12 meses de tratamiento) todos los pacientes de este grupo (100 %) estaban o permanecían indetectables (< 25).

100-443887-100

El 100 % de los pacientes de los grupos B y el 81.8 % en el grupo C, han manifestado mejoría de su estado energético, sensación de bienestar y mejor calidad de vida, desde el primer mes de tratamiento y una excelente aceptación del producto estudiado, No se evaluaron éstos parámetros en grupo testigo A, por no ser propósito pertinente de esta investigación.

ENFERMEDADES OPORTUNISTAS:

No se detectaron enfermedades oportunistas, en ninguno de los dos grupos B y C, durante el tiempo del seguimiento. Tampoco fueron reportadas enfermedades oportunistas de importancia en el grupo testigo A.

EFFECTOS COLATERALES- TOLERANCIA:

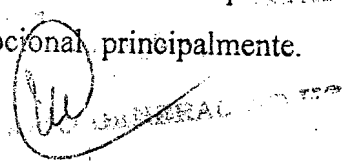
No se manifestaron efectos colaterales atribuibles a los Polipéptidos Linforeticulares (L.M.W.) en el 100 % de los casos estudiados en los grupos B y C. El tratamiento con PLR únicamente (Grupo B), fue bien aceptado y tolerado en todos los casos estudiados. Por razones éticas, no se analizaron ni se consignaron en el estudio, los posibles efectos colaterales y la tolerancia al HAART en el grupo A (testigo), suficientemente reconocidos. Los efectos colaterales mas observados en Colombia, para éstas terapias, consisten en reacciones alérgicas, rash cutáneo, intolerancia gástrica, alucinaciones auditivas, según lo recientemente reportado en nuestro medio (26).

DESERCIONES-ADHERENCIA:

Como es común en los grupos de pacientes tratados por esta patología, en el presente ensayo biológico, se presentó un índice de deserción del 8.0 %. Las causas de las mismas obedecieron a traslados de residencia y cambios de EPS. Ningún paciente abandonó el estudio por intolerancia medicamentosa, en ninguno de los grupos estudiados. El estudio se inició con 24 pacientes, de los cuales dos (uno del grupo B y otro del grupo C, no concluyeron el seguimiento en la institución. Se eliminó al azar un paciente del grupo testigo A, para equilibrar los grupos, terminando el trabajo con la evaluación de 21 pacientes en total, por el tiempo de un año, durante el cual se llevaron a cabo valoraciones consecutivas, de acuerdo a los estándares protocolarios de la entidad.

Es de anotar, que los pacientes que abandonaron el estudio (uno del grupo B y otro del grupo C), lo hicieron a los ocho y diez meses de tratamiento, cuando sus pesos, IMC perfiles inmunes y cargas virales, habían mejorado ostensiblemente. Otros dos pacientes terminaron el estudio, pero no aportaron datos del segundo control de cargas virales (Ver tablas). En el grupo testigo no hubo deserciones por ser correlacionado con historias de pacientes con un avance de un año en el tratamiento.

Las fallas en la adherencia, es una situación común en el tratamiento de éste tipo de pacientes, por diferentes razones de índole social, económica y emocional principalmente.

A handwritten signature in dark ink is written over a circular official stamp. The stamp contains the word "GENERAL" in capital letters, with some other illegible text around the perimeter.

“El tiempo de infección por el VIH, parece ser también, una variable importante en lo que se refiere al grado de adherencia al tratamiento, ya que los pacientes que llevan menos tiempo infectados, son aquellos que presentan un mejor cumplimiento. Las razones podrían ser, por una parte, la existencia de un mayor temor hacia la situación de seropositivos, atribuyendo más beneficios a la continuidad del mismo y percibiendo menos esfuerzo en el cumplimiento. Por otra parte, el estado avanzado del SIDA, con síndrome de desgaste, llevó a la falta de adherencia” (26).

Esta es una situación importante, si se tienen en cuenta los protocolos internacionales para el tratamiento del VIH-SIDA, los cuales determinan los criterios de adherencia, basándose principalmente en la confirmación de seropositividad, por medios serológicos específicos: (Dos pruebas de ELISA positivas o confirmado con WESTERN BLOT), en el recuento de linfocitos CD4 y el número de cargas virales entre otros. Estos exámenes rutinarios, demandan un alto costo para instituciones y pacientes privados, contribuyendo también a la deserción y fallas en la adherencia.

CONSIDERACIONES:

“El tratamiento de los casos diagnosticados de SIDA, debe ser hasta donde sea posible: Efectivo: es decir, capaz de mejorar las condiciones del paciente. Eficiente: sin que su costo social y económico excedan los beneficios de la intervención. Seguro: sin que su aplicación introduzca complicaciones o problemas a los ya establecidos. Integral: cubriendo las diferentes necesidades y problemas del paciente” (1)

Hoy se acepta de manera general, que un paciente seropositivo confirmado, sintomático, con o sin enfermedades oportunistas, con linfocitos CD4, cercanos o por debajo de 200 células y cargas virales por encima de 100.000 copias, debe estar en tratamiento, o ser considerado un candidato electivo para terapias HAART. La intervención metabólica suplementaria del sistema inmune, a través de la administración oral de Polipéptidos Linforeticulares (PLR)*, podría manejar algunos de éstos parámetros, por períodos de tiempo, controlando y mejorando la adherencia a tratamientos convencionales, así como coadyuvando efectivamente con los resultados y la calidad de vida, en pacientes bajo terapias HAART convencionales, cuando se administran en forma conjunta.

Los resultados observados en el presente estudio, confirman un incremento linfocitario (Linfocitos CD4), estable y consistente, en los pacientes del grupo tratado con Polipéptidos Linforeticulares L.M.W.) (Media ponderada: Incremento de Linfocitos ayudadores CD4 por paciente: 200 células), observada durante un año de tratamiento. Así mismo, se observó un incremento significativo en el conteo de linfocitos supresores CD8 (351.4 células en promedio).

De igual manera, las cargas virales se mantuvieron iguales al grupo HAART, muy por debajo de las normas internacionales establecidas y el impacto sobre otros parámetros observados: Peso, IMC, CH, calidad de vida, tolerancia terapéutica y efectos colaterales, fueron de los más satisfactorios en esta evaluación comparativa.


CENTRO NACIONAL ADI

La terapia combinada (HAART-PLR) mostró un incremento muy considerable de linfocitos CD4 y un óptimo impacto sobre las cargas virales, deviniéndolas y manteniéndolas indetectables (<25 cargas) durante el tiempo de la observación.

Como se propone en el objetivo de éste estudio, el propósito del mismo fue valorar el efecto inmunomodulador de los Polipéptidos linforeticulares (L.M.W.), manifestado en el incremento de linfocitos T, en general, lo cual lo haría electivo para su utilización, en todas aquellas patologías, en donde se requiera un apoyo consistente a las defensas orgánicas, independientemente de la etiología.

Analizados los resultados obtenidos a través de ésta valoración preliminar, se ha podido evidenciar el efecto inmunoestimulante y/o inmunomodulador de los POLIPEPTIDOS LINFORETICULARES L.M.W.* cuando son administrados por la vía oral, en dosis de 150 mg, dos veces al día, a un grupo de pacientes inmunodeprimidos por causa del virus de la inmunodeficiencia humana adquirida. Esta aseveración, se desprende del importante y consistente incremento de los linfocitos CD4 y CD8 confirmados en éste grupo de pacientes, durante el tiempo de la observación, estimado válido y confiable para los propósitos de investigación.

Así mismo, analizados otros parámetros; los excelentes resultados globales obtenidos en los grupos B y C (superiores al grupo testigo A), nos permiten considerar la eventual utilización de éste tipo de terapias solas o combinadas, con las cuales, estaríamos enfrentando el problema desde ángulos diferentes, todavía no valorados en el tratamiento tradicional de ésta patología.

Considerando éstos resultados, vemos que una vez que se logra incrementar y/o modular eficientemente nuestro sistema inmunológico y particularmente los linfocitos CD4 y CD8, como se ha demostrado, podría nuestro sistema natural de defensa, de alguna manera, colaborar efectivamente para lograr un mejor estado inmunológico, una mejor calidad de vida y un más eficiente control del agente causal, de ésta y de otras enfermedades catastróficas de nuestro tiempo.

Con los resultados obtenidos con esta invención podemos obtener forma farmacéuticas de uso oral estudio para control y tratamiento de una importante cantidad de patologías, relacionadas con desequilibrios metabólicos del sistema inmune.

LO QUE SE REIVINDICA ES

1. Un producto de Polipéptidos linfo-reticulares caracterizado porque se obtiene a partir de fracciones de Hígado y Bazo y porque las fracciones comprenden:
 - a. Inmunoglobulinas alfa
 - b. Inmunoglobulinas beta
 - c. Inmunoglobulinas gamma
 - d. 20 aminoácidos
 - e. Nitrógeno y 10 sales minerales u oligoelementos que comprenden Na, Cl y Zn.
2. El producto de polipéptidos linforeticulares de la reivindicación 1 caracterizado porque las fracciones de inmunoglobulinas se ubican en la franja de bajo peso molecular situada entre los 40.000 y 6.000 Da.
3. El producto de polipéptidos linfo-reticulares de la reivindicación 1 donde los 20 aminoácidos esenciales comprenden 8 aminoácidos esenciales, 2 semiesenciales y 10 no esenciales
4. El producto de polipéptidos linfo-reticulares de la reivindicación 1 donde los 20 aminoácidos esenciales comprenden treonina, valina, metionina, leucina, tirosina, fenilalanina, lisina, cisteína, isoleucina, triptófano, histidina arginina, alanina, serina, prolina, glicocola, aspargina, glutamina, ácido glutámico, ácido aspártico.
5. El producto de polipéptidos linfo-reticulares de la reivindicación 1 donde los oligoelementos comprenden Na, K, Cl, Mg, Ca, Zn, Fe, P.
6. Un proceso para la obtención de una mezcla de polipéptidos linfo-reticulares de la reivindicación 1 caracterizado porque comprende los pasos de :
 - a. Fraccionar hígado y bazo de cerdo sano en trozos pequeños
 - b. Agregar Papaína comercial al fraccionado y dejar en maceración
 - c. Moler y homogenizar el producto
 - d. Adicionar ácido cítrico, pepsina y pancreatina previamente disueltas en agua.

✓2¹¹

- e. Llevar el producto a las condiciones de hidrólisis con una temperatura entre 30° - 40°C durante 24 a 36 horas.
7. Un producto farmacéutico caracterizado porque comprende el producto de polipéptidos linfo-reticulares de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y un auxiliar farmacéuticamente aceptable para uso oral.

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

Industria y Comercio PERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 118216
		Bogotá D.C., Noviembre 15 de 2012 - 13:00:03

RECIBIDO DE : JORGE E. VILLAMIL CORTES CC 19.090.272

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	493663623	15/11/2012	590.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1.0005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00
			=====

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-114412- -00004-0000
Fecha: 2012-11-15 13:13:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

<i>Item</i>	<i>Unidad de Conservación</i>
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
<i>Item</i>	<i>Soporte Documental</i>
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
10	Otro

Observaciones:

Anexan CD.