

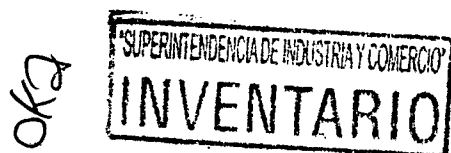
Organización CSA



27
ACT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

07-84280

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO USO DE RESINAS POLIMÉRICAS PARA LA REMOCIÓN
EXTRACORPÓREA ADSORTIVA DE MEDIADORES INFLAMATORIOS
EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON
INFLAMACIÓN SISTÉMICA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61M 1/34

71. SOLICITANTE SORIN GROUP ITALIA S.R.L.

DOMICILIO Milano, Italia

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 09-084280- -00000-0000

Fecha: 2009-08-12 15:48:11 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve. 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1 SOLICITUD DE:
☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)
Nombre: SORIN GROUP ITALIA S.R.L.
Dirección: Via Benigno Crespi, 17, I-20159 Milano, Italia.
Nacionalidad o domicilio: Milano, Italia
Lugar de Constitución: Italia (folio 54)
Teléfono: **Fax:**
E-mail:
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☐ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Número

3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)
Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 **Fax:** 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co
IDENTIFICACIÓN
C.C. ☒ **NIT** ☐
C.E. ☐ **Otro** ☐
Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4 INVENTOR (ES) (72)
Nombre: ATTI, Mauro y WRATTEN, Mary, Lou
Dirección: Via Ca' Rosa, 11, I-40131 Bologna, Italia. y
Via Rubadello, 21, I-41036 Medolla, Italia.
Nacionalidad o domicilio: Italianos.

5 PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/050312 **Fecha** 11 de enero de 2008
Publicación Internacional No. WO 2008/084111 A1 **Fecha** 17 de julio de 2008

6 TÍTULO (54) USO DE RESINAS POLIMÉRICAS PARA LA REMOCIÓN EXTRACORPÓREA ADSORTIVA DE MEDIADORES INFLAMATORIOS EN EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INFLAMACIÓN SISTÉMICA.

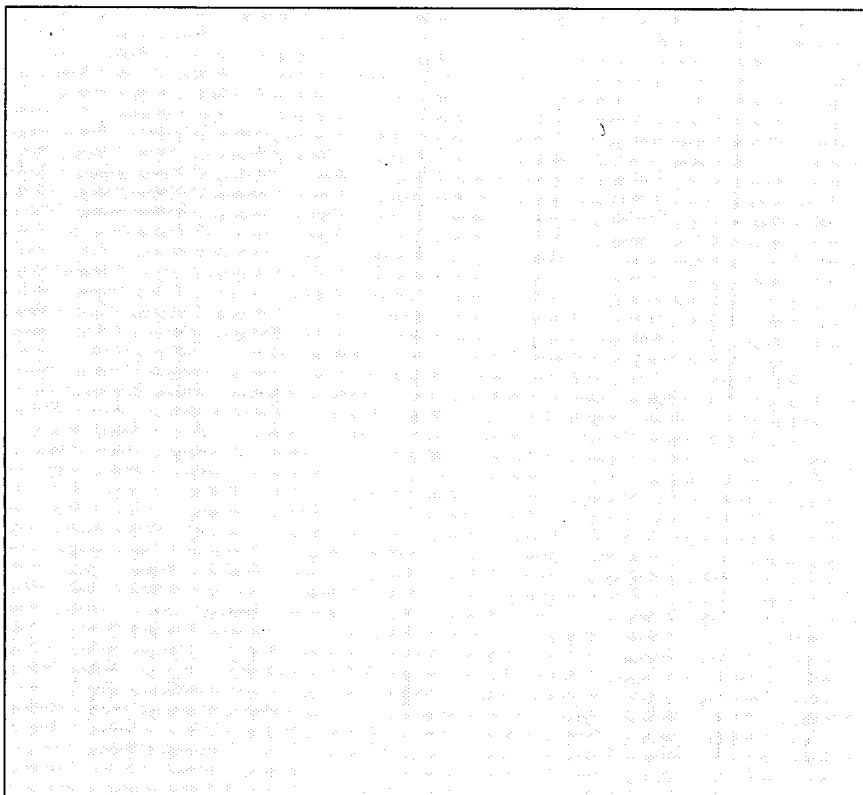
7 Clasificación Internacional (51) A61M 1/34

8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>EUROPA</u>	(32) Fecha <u>12 de enero de 2007</u>	(31) Número de Solicitud <u>07425010.1</u>
--	---	---	--

9 Comprobante de pago No. 09 - 49,375 **Fecha** 7 de julio de 2009

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

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

CIT : 830176069-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 49,375
FECHA : JULIO 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-084280- -00000-0000

Fecha: 2009-08-12 15:48:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CO. COLOMBIA	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111710222	06/07/2009	79,990,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTIS/100	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2280
2

RESUMEN DE LA INVENCION

Se describe un equipo para tratar una enfermedad relacionada con inflamación sistémica que
5 comprende a) un filtro de alta permeabilidad que tiene un tamaño de poro diseñado para permitir el paso de los mediadores inflamatorios y b) medios para retener dichos mediadores; sin embargo, no la albumina de suero.

USO DE RESINAS POLIMÉRICAS PARA LA REMOCIÓN EXTRACORPÓREA
ADSORTIVA DE MEDIADORES INFLAMATORIOS EN EL TRATAMIENTO
DE ENFERMEDADES RELACIONADAS CON INFLAMACIÓN SISTÉMICA

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el uso altamente efectivo de filtros y absorbentes para purificar sangre en pacientes afectados con enfermedades relacionadas con inflamación sistémica.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La inflamación ocurre como respuesta fisiológica y patofisiológica a la tensión, tal como una herida, una infección o una enfermedad específica relacionada, por lo cual da como resultado respuestas generales y locales por el cuerpo. La respuesta local es importante para curar y como una defensa para la infección. Esto ocurre mediante la producción local de mediadores inflamatorios específicos y no específicos, tales como angiopoyetinas y citocinas. Estas con frecuencia están involucradas en la respuesta inflamatoria sistémica y el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).

La respuesta general se lleva a cabo en forma de reacciones bioquímicas, metabólicas y endócrinas, con

el grado de respuesta dependiendo de la severidad, intensidad y duración del estímulo. La respuesta general se controla mediante señales entre el eje pituitario hipotalámico, el sistema de hormona neuroendócrino y el sistema nervioso autónomo. Esta acción coordinada se denomina "respuesta de tensión". El efecto de red de la respuesta de tensión incluye un incremento en la salida cardíaca, tasa cardíaca y presión sanguínea, vasoconstricción esplácnica y periférica y vasodilatación cerebral y coronaria, incremento en la tasa respiratoria, retención de agua y sodio, coagulación incrementada, cambios metabólicos con hiperglucemia, y salida urinaria reducida.

Mientras que la respuesta de tensión puede ser benéfica para auxiliar la recuperación del huésped, también es un enlace común en muchas enfermedades críticas diversas. Por ejemplo, pacientes que sufren de síndrome de agotamiento respiratorio agudo, herida de pulmón agudo, o falla respiratoria aguda que están sobre ventilación mecánica, pueden experimentar trauma inducido por el estrechamiento mecánico del alveolo del ventilador. El trauma puede inducir la liberación subsecuente de mediadores inflamatorios, en particular el factor de crecimiento epitelial vascular (VEGF), que causa permeabilidad endotelial incrementada, edema e

incrementa la inflamación sistémica y la falla/disfunción de órgano final. Los pacientes con enfermedades renales en etapa final y diabetes también pueden experimentar inflamación crónica e incidencias incrementadas de comorbilidades relacionadas con ésta, tal como enfermedad cardiovascular. La vasculitis, una enfermedad que involucra la inflamación en los vasos sanguíneos, puede conducir al daño de los órganos del cuerpo, e incluso una ruptura del aneurisma. Los pacientes que sufren de septicemia y pancreatitis también pueden experimentar inflamación local y sistémica en el curso de progreso de la enfermedad.

VEGF desempeña un papel en una multitud de patologías, que incluye tumores sólidos y malignidades hematológicas, síndromes neovasculares intraoculares, inflamación y edema de cerebro, y patología del tracto reproductivo femenino (Ferrara et al., Nature Medicine, Vol. 9, No. 6, June 2003: 673-674). Los tratamientos actuales para disminuir VEGF son ranibizumab (Lucentis™, GenentechNovartis) pegaptanib (Macugen™ Pfizer/Eyetech) y Verteporfina PDT (Visudine, Novartis) para la degeneración macular relacionada con la edad y bevacizumab (Genentech) para cáncer colorectal avanzado.

En pacientes que sufren de los padecimientos anteriormente mencionados, la sangre gradualmente retiene

el incremento de cantidades de toxinas y mediadores inflamatorios. En sujetos saludables, los mediadores inflamatorios, citocinas o toxinas son normalmente producidos "según sea necesario" y eliminados del torrente sanguíneo. Sin embargo, cuando el nivel de toxinas producidas de manera local se incrementa de forma incontrolable, se pueden derramar en la circulación de plasma causando disfunción endotelial profunda y la activación de muchos diferentes tipos de células inflamatorias. Esta inflamación sistémica y disfunción endotelial puede, de manera potencial, conducir a permeabilidad vascular, hipoperfusión de órgano y translocación final del intestino de productos bacteriales tales como endotoxina, el cual puede además amplificar la respuesta inflamatoria.

El proceso que conduce a la disfunción de multiórganos es muy complejo e involucra muchos trayectos traslapados, que incluyen aquellos de inflamación, coagulación, así como trayectos metabólicos. La inactivación farmacéutica o inmunomodulación de mediadores inflamatorios y citocinas es un método conocido generalmente para reducir las toxinas de la sangre. Sin embargo; no ha sido exitoso debido a que la inflamación involucra trayectos redundantes. De forma adicional, la inactivación de mediadores sencillos es,

con frecuencia, poco efectiva como otros mediadores producidos de forma simultánea que pueden todavía amplificar la respuesta inflamatoria. Además, muchos mediadores son producidos después de estimular trayectos importantes (tales como NFkB).

La inactivación de dichos trayectos puede ser detrimental en caso de que algún trayecto también produzca moléculas benéficas. Finalmente, los efectos detrimentales de los mediadores inflamatorios con frecuencia dependen del tiempo. La inactivación o remoción de mediadores inflamatorios puede ser benéfica durante el derramamiento del mediador; sin embargo, puede ser detrimental en caso de que el mediador desempeñe un papel importante en la regeneración o curación de la célula. Desafortunadamente, muchos medicamentos no pueden ser fácilmente revertidos o regulados.

Otros métodos comúnmente utilizados de purificación de sangre incluyen la adsorción de toxinas sobre medios sólidos (hemo- y plasmaperfusión), o mediante la ultrafiltración de sangre o plasma a través de las membranas semipermeables adecuadas, ya sea por convección con la ayuda de un gradiente de presión (TMP) a través de la membrana (hemo- o plasmafiltración) o por difusión al transportar la sangre o plasma para ser purificada en contacto con un lado de la membrana, y una

solución de lavado formulada adecuadamente en contacto con el lado opuesto (hemodiálisis).

Todos los sistemas anteriores; sin embargo, presentan desventajas. La hemoperfusión consiste en la percolación de sangre directamente a través de un filtro de material absorbente, el cual debe, por lo tanto, estar elaborado de forma altamente compatible. Esto se logra, por lo general, al cubrir las partículas absorbentes con el material adecuado, el cual; sin embargo, deteriora de manera seria la capacidad de retención de toxinas de las partículas. En el caso de la perfusión de plasma, la sangre es primero filtrada para separar el plasma, el cual es entonces percolado a través del material absorbente; a pesar de que esto en algún grado resuelve el problema de biocompatibilidad durante la perfusión, el incremento en la viscosidad de la sangre durante la filtración puede resultar en la coagulación extensiva a través de la membrana, de modo que en cualquier caso la sangre debe ser tratada con anticoagulantes (heparina).

La hemo y plasmafiltración, por otro lado, sólo proporcionan la remoción de toxinas de peso molecular alto y producen una pérdida de peso considerable por lo cual puede ser compensado al administrar una solución de infusión en la sangre del paciente. De acuerdo con la EP 0958839B1, el problema anterior puede ser resultado de

forma parcial al regenerar el ultrafiltrado, al absorber las toxinas de peso molecular medio-alto en éste al percolarlo a través de los cartuchos de hemoperfusión basados en carbono activado no recubierto tal como
5 DETOXIL2TM (SORIN BIOMEDICA, Italy), de modo que el ultrafiltrado regenerado puede ser utilizado, como es o con adiciones, como una solución de infusión.

La hemodiálisis, en particular en caso de que se combine con uno o más de los métodos anteriores, es
10 muy efectiva para remover las toxinas pequeñas solubles en agua; sin embargo, por sí misma, es poco efectiva para remover mediadores inflamatorios más grandes o toxinas debido a que no son removidos de manera eficiente por difusión. En particular, la remoción de citocina es
15 escasa de modo que en la actualidad, las disfunciones orgánicas causadas por falla aguda de órgano pueden ser no mayores que las retrasadas lo contrario a las prevenidas por completo.

Esto ha sido lidiado con EP0958839B1 por lo
20 menos en relación con la situación de morbilidad particular que consiste en la falla de órgano agudo.

SUMARIO DE LA INVENCION

Es objetivo de la presente invención
25 proporcionar medios alternativos de tratamiento de

inflamación sistémica y por lo menos un número de sus enfermedades relacionadas, el cual es más efectivo que las soluciones conocidas y permite diferentes tipos de toxinas, especialmente toxinas de peso molecular bajo y medio para ser eliminadas de la sangre en un tiempo de intervención relativamente corto y que pueden ser fácilmente reguladas para adaptarse a las condiciones del paciente individual.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las ventajas y características de la presente invención se entenderán mejor con referencia a la descripción más detallada y a las reivindicaciones tomadas junto con las figuras anexas, en las cuales:

15

En la figura 1, se muestra en % de remoción que indica la afinidad de varias resinas tomada a distintos tiempos con respecto al mediador inflamatorio Interleuquina 6 (IL-6).

20

En la figura 2 se muestra el % de remoción que indica la afinidad de varias resinas tomada a distintos tiempos con respecto al mediador inflamatorio de proteína reactiva C (PCR).

25

En la figura 3, se muestra el % de remoción que indica la afinidad de varias resinas tomada a distintos tiempos con respecto al mediador inflamatorio calicreína

(KK).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención, por consiguiente, se
5 relaciona con un equipo para tratar una enfermedad
relacionada con inflamación sistémica de conformidad con
la reivindicación 1.

De acuerdo con un segundo aspecto de la
invención, también se proporciona el uso de dicho equipo
10 de conformidad con la reivindicación 12.

El objetivo de la adsorción extracorpórea de
acuerdo con la presente invención, es utilizar un filtro
permeable alto que permite el pasaje de los mediadores
inflamatorios de peso molecular alto (por lo general no
15 removidos por hemodiálisis convencional o filtros de
hemofiltración que tienen tamaños de poro más pequeños),
tal como el factor de crecimiento endotelial vascular
(VEGF) y angiopoyetinas, así como albumina de suero. El
filtro permeable alto está, de esta manera, relacionado
20 con medios para la retención de dichos mediadores
inflamatorios por adsorción subsecuente utilizando un
cartucho absorbente con una afinidad alta para ellos. Lo
contrario a los métodos anteriormente conocidos, los
medios para retener los mediadores inflamatorios son
25 seleccionados para no retener albumina de suero, la cual

puede ser, por consiguiente, reinfusionada en el paciente evitando la pérdida de una de las proteínas fisiológicas más importantes necesarias para conservar la presión oncótica, su capacidad de antioxidante y su función como
5 una proteína de transporte para ácidos grasos, bilirrubina, triptófano, calcio, hormonas de esteroide en muchos otros compuestos fisiológicos.

Una ventaja adicional del uso de un filtro de permeabilidad alta es la posibilidad de incrementar el
10 flujo de sangre para ser purificado en comparación con los filtros de plasma normales conocidos en la técnica.

De preferencia, el filtro de alta permeabilidad tiene un tamaño de poro que oscila entre 0.4 y 0.6 micrones y, de cualquier manera, es tal causa un
15 coeficiente de tamización para el filtro menor de 0.4 para IgM y de más de 0.6 para albumina.

Los medios para retener los mediadores inflamatorios comprenden por lo menos un cartucho que comprende un material absorbente seleccionado del grupo
20 que consta de una resina de poliestireno hidrofóbica, una resina de poliestireno de intercambio iónico, una resina de sílice enlazada ultrapura o mezclas de las mismas. De preferencia, las resinas de poliestireno hidrofóbicas son seleccionadas de estireno-metacrilato y del grupo de
25 poliestireno-divinilbenceno de copolímero de resinas, de

las cuales la serie de AMBERCHROMTM de la resina (Rohm Haas) es un ejemplo. Las resinas de sílice ultrapuras son de preferencia seleccionadas de la resina de sílice con grupos funcionales de fase enlazada de las cuales la
5 resina de fase de reversión de gel TSK (Tosoh Bioscience), tal como ToyaPearl Phenyl-650, es un ejemplo. La resina de intercambio iónico es seleccionada del grupo que consta de Sefarosa DEAE (Tosoh Bioscience) o series de AmberliteTM de resina (Rohm Haas).

10 De acuerdo con una modalidad de la invención, el material absorbente tiene tamaño de gránulos que comprenden entre 35 y 200 micrones, y un tamaño de poro que comprende entre 50 y 3000 Å. De preferencia, el cartucho comprende una resina de
15 poliestireno/divinilbenceno que tiene un tamaño de poro de 300 Å y un tamaño de gránulo de 35 a 120 micrones (Resina Rohm&Haas CG300TM de grado S, M y C respectivamente). El de mayor preferencia es la resina CG300M que tiene un diámetro medio de gránulos de 75 a
20 120 micrones.

En una modalidad preferida de la invención, los medios para retener mediadores inflamatorios comprenden más de un cartucho, cada cartucho comprende un material absorbente diferente diseñado para retener uno o más
25 mediadores de inflamación diferentes, los mediadores

inflamatorios retenidos por cada cartucho son diferentes uno del otro.

Los mediadores inflamatorios que pueden ser removidos con el equipo de la invención son seleccionados en el grupo de VEGF, calicreína, mioglobina, proteína reactiva C, citocinas y quimioquinas (en particular IL1, IL6, IL8, IL12, IL18, factor de necrosis de tumor, proteína-1 inflamatoria de macrófago, proteína quimiotáctica de monocito).

Los inventores sorprendentemente encontraron que la relación del filtro permeable alto y de resinas como las descritas en EP 0958839B1, permiten retener mediadores inflamatorios que no son citocinas, es decir, mediadores de peso molecular bajo-medio, sin pérdida significativa en albumina de suero que puede ser, de esta manera, reinfundido en el paciente. Además, como una consecuencia adicional de este descubrimiento sorprendente, la relación de las resinas de adsorción anteriormente descritas y filtro de alta permeabilidad les permite ser utilizados para tratar un gran número de enfermedades que no están directamente relacionadas con la falla aguda de órgano.

De preferencia, los mediadores inflamatorios retenidos (y de esta manera removidos de la corriente sanguínea del torrente sanguíneo del paciente) de acuerdo

con la presente invención, están relacionados, por lo general, con cualquier condición de inflamación sistémica y, de manera más específica, con síndrome de agotamiento respiratorio, herida aguda de pulmón, falla respiratoria aguda, pancreatitis severa, síndrome de lisis de tumor, 5 mieloma, miastenia gravis, vasculitis, rabdomiólisis, respuesta inflamatoria sistémica del injerto de paso de arteria coronaria durante el paso cardiopulmonar, esclerosis sistémica, enfermedades renales en etapa 10 terminal, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética.

A diferencia de los métodos más tradicionales de tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas incluyen exposición/ingestión física para 15 fármacos o irradiación que, en esencia, son tóxicos para los sistemas vivientes, filtración extracorpórea con la ventaja de la remoción de toxinas de la sangre del paciente con invasión mínima. De manera adicional, la remoción puede ser llevada a cabo de manera más rápida y 20 durante un tiempo específico (duración) para remover los mediadores y después frenarlos cuando ya no son necesarios. Esto es ventajoso sobre la inhibición farmacológica la cual no es con frecuencia reversible y puede requerir una duración más prolongada de 25 tratamiento.

El beneficio añadido es la adaptabilidad de la adsorción extracorpórea, en donde un arrastre amplio de citocinas/mediadores inflamatorios no específicos pueden ser adaptados para las necesidades de un paciente individual (es decir, con adición en cartuchos). Además, con respecto a otras técnicas de depuración (tales como hemofiltración de alto volumen o intercambio de plasma), pueden existir remociones selectivas de toxinas o mediadores; sin embargo, también la reinfusión o sustancias importantes fisiológicamente tales como albumina, aminoácidos, y hormonas.

Los aspectos y ventajas adicionales de la presente invención serán aparentes a partir de la siguiente descripción de diversas modalidades prácticas de las mismas proporcionadas por medio de ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1

Un plasmafiltro de alta permeabilidad es utilizado y elaborado de polietersulfona de material biocompatible. Adicionalmente, se utiliza un hemofiltro disponible de manera comercial normal. También se utiliza un cartucho que contiene 140 ml de resina estirénica divinilbenceno (resina de Rohm Haas Amberchrom CG 300) con un tamaño de poro de 300 Å.

La tabla 1 muestra los resultados de retención obtenidos con la proteína diferente y mediadores en muestras de plasma humano de tres pacientes sépticos.

5

Tabla 1

10

	Proteína quimiotáctica de monocito	Proteína inflamatoria de macrófago 1β	Metaloproteína se-3	Interleuquina 6 IL-6	Interleuquina 8 IL-8	Interleuquina 10 IL-10
	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml	pg/ml
Paciente 1						
Cartucho previo	1330	480	28	270	437	269
Cartucho posterior	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	5	11
Paciente 2						
Cartucho previo	196	345	5.3	55	60	14
Cartucho posterior	14	153	n.d.	9.5	54	0.8
Paciente 3						
Cartucho previo	71	100	50	7.3	25	13
Cartucho posterior	n.d.	4	3	n.d.	10	1.8
	n.d.= por debajo del nivel de detección					

15

Ejemplo 2

20

25

Los estudios in vitro fueron realizados con plasma humano que contiene citocinas añadidas y mediadores para determinar las afinidades para diferentes tipos de resinas. El plasma fue utilizado para estimular el efluente de la sangre de un filtro de plasma que tiene un coeficiente de tamización por encima de 0.8 para la albumina humana. El flujo de la sangre estaría entre 100 y 200 ml/min mientras que el flujo del plasma estaría determinado como una filtración fraccional entre 10 y 20% de flujo de sangre. El filtro de plasma seria utilizado

en series con un segundo filtro para la hemofiltración que tiene un coeficiente de tamización por debajo de 0.1 para albumina (para remover moléculas pequeñas no absorbidas por la resina o para conservar el control del volumen del paciente). Un cartucho que contiene 140 ml de resina estirénica divinilbenceno (resina Rohm Haas Amberchrom CG 300) con un tamaño de poro de 300 Å que sería combinada con otros cartuchos (enlistados en la Tabla 2) en series para la remoción específica o no específica de mediadores inflamatorios, en particular, Interleuquina 6 (IL-6), proteína reactiva C (PCR) y calicreína (KK).

Tabla 2

Resina número	Resina	Tamaño de partícula (µm)	Tamaño de poro (nm)
1	Toyopearl CM-650 C	100	100
2	Toyopearl HM-40C	75	5
3	Toyopearl Mega CAPTM SP-550EC	200	50
4	Toyopearl SP-550-C	100	50
5	Toyopearl35 SuperSP	40-90	
6	CG71S	35	250
7	CG161M	75	150
8	CG300M	75	300

5 ml de plasma humano que contiene IL-6 (100 pg/ml), PCR (0.5 mg/dl) y KK (0.5 mg/l) durante 4 horas fue encubado con 1 ml de resina. Las muestras fueron tomadas en 0, 60, 120, 180 y 240 minutos.

Los resultados obtenidos son mostrados respectivamente en las Figuras 1, 2 y 3.

En particular, de la Figura 1 es evidente que las resinas 6, 7 y 8 tienen una buena afinidad para IL-6. El mismo comportamiento se observa para PCR (Figura 2). Por lo contrario, KK se observa retenida con las resinas 2, 3, 7 y 8 (Figura 3).

Ejemplo 3

Se utiliza un plasmafiltro de alta permeabilidad, un hemofiltro y un cartucho como en el Ejemplo 1.

Los niveles de plasma y sangre de VEGF son medidos en 3 pacientes sépticos (rangos normales de VEGF hasta 55 pg/ml). Las muestras para determinar las cantidades de VEGF son tomadas en diferentes intervalos de tiempo, es decir, sangre completa en el tiempo 0, plasma en 15 minutos antes de la exposición a un cartucho de filtración, y plasma en 15 minutos después de la exposición a un cartucho de filtración. Los resultados son expresados como VEGF pg/ml y son mostrados en la Tabla 3.

Tabla 3

	Concentraciones de VEGF (pg/ml)		
	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3
Sangre (tiempo 0)	1490	1060	239
Plasma 15' de cartucho previo	1720	708	233
Plasma 15' cartucho posterior	80	16	31

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Un kit para tratar una enfermedad relacionada con la inflamación sistémica que comprende a) un filtro de alta permeabilidad que tiene un tamaño de poro diseñado para permitir el paso de mediadores inflamatorios y b) medios para retener dichos mediadores sin albúmina sérica.
2. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho tamaño de poro se selecciona en un intervalo tal que dé lugar a un coeficiente de tamizado del filtro de menos de 0.4 para IgM y de más de 0.6 para albúmina.
3. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dichos medios para retener dichos mediadores comprenden por lo menos un cartucho que comprende un material absorbente seleccionado del grupo que consiste de una resina hidrofóbica de poliestireno, una resina de intercambio iónico de poliestireno, y una resina de sílica ligante o mezclas de éstos.
4. Un kit de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque dicha resina hidrofóbica de

poliestireno se selecciona del grupo que consiste de resinas metacrilato-estireno y resinas poliestireno-divinilbenceno co-polímero.

5. Un kit de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque dicha resina silica ligante se selecciona del grupo que consiste de resinas de silica con grupos funcionales en la fase ligante.
6. Un kit de acuerdo con las reivindicaciones 3 a 5, caracterizado porque dicho material absorbente tiene un tamaño de gránulo entre 35 y 200 micrones.
7. Un kit de acuerdo con la reivindicación 3 o 4, caracterizado porque dicho material absorbente tiene un tamaño de poro comprendido entre 50 y 3000 Å.
8. Un kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, caracterizado porque dicho cartucho comprende una resina de poliestireno/divinilbenceno que tiene un tamaño de poro de 300 Å y un tamaño de gránulo de 35 a 120 micrones.
9. Un kit de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho cartucho comprende una

resina de poliestireno/divinilbenceno que tiene un tamaño de gránulo de 75 -120 micrones.

10. Un kit de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones precedentes, caracterizado porque dichos medios para retener mediadores inflamatorios comprenden más de un cartucho, cada cartucho comprende un material absorbente diferente diseñado para retener uno o más mediadores inflamatorios diferentes, siendo
10 diferentes los mediadores inflamatorios retenidos por cada cada cartucho.

11. Un kit de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque dichos mediadores inflamatorios
15 se seleccionan del grupo que consiste de VEGF, Kallikreina, mioglobina, proteína C-reactiva, citoquinas y quimoquinas, en particular IL1, IL6, IL8, IL12, IL18, factor de necrosis tumoral, proteína-1 inflamatoria de macrófago, proteína quimo-táctica de
20 monocito.

12. El uso de un kit de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un paciente
25 afectado por enfermedad relacionada con la inflamación sistémica por remoción por absorción selectiva de los

mediadores inflamatorios pero sin la albúmina sérica contenida en un derivado ultra-filtrado o plasma-filtrado de la sangre de dicho paciente.

- 5 13. El uso de un filtro de alta permeabilidad que
tiene un tamaño de poro diseñado para permitir el paso
de los mediadores inflamatorios y de medios para
retener dichos mediadores sin albúmina sérica para la
preparación de un medicamento para el tratamiento de
10 un paciente afectado por enfermedad relacionada con la
inflamación sistémica mediante remoción por absorción
selectiva de los mediadores de la inflamación pero sin
la albumina sérica contenida en un derivado ultra-
filtrado o plasma-filtrado de la sangre de dicho
15 paciente; en donde dichos medios retienen dichos
mediadores sin albúmina sérica consisten en por lo
menos un material absorbente seleccionado del grupo
que consiste de una resina hidrofóbica de
poliestireno, una resina de intercambio iónico de
20 poliestireno, una resina de sílica ligante o mezclas
de éstos; y en donde el filtro de alta permeabilidad
que tiene un tamaño de poro diseñado para permitir el
paso de los mediadores inflamatorios se selecciona de
tal manera que tenga un coeficiente de tamizado de
25 menos de 0. Para IgM y de más de 0.6 para albúmina
sérica.

14. El uso de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, caracterizado porque dichos mediadores inflamatorios se seleccionan del grupo que consiste de VEGF, Kallikreina, mioglobina, proteína C-reactiva, citoquinas y quimoquinas, en particular IL1, IL6, IL8, IL12, IL18, factor de necrosis tumoral, proteína-1 inflamatoria de macrófago, proteína quimo-táctica de monocito.

10

15. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11, 12 o 13, caracterizado porque dicha enfermedad relacionada con la inflamación sistémica se selecciona del grupo que consiste de: síndrome de estrés respiratorio, lesión aguda de pulmón, falla respiratoria aguda, pancreatitis severa, síndrome de lisis de tumor, mieloma, miastenia gravis, vasculitis, rabdomiolisis, respuesta inflamatoria sistémica del injerto por by-pass de arteria coronaria durante el by-pass cardiopulmonar, esclerosis sistémica, enfermedad renal en etapa terminal, degeneración macular relacionada con la edad, nefropatía diabética.

15

20

25

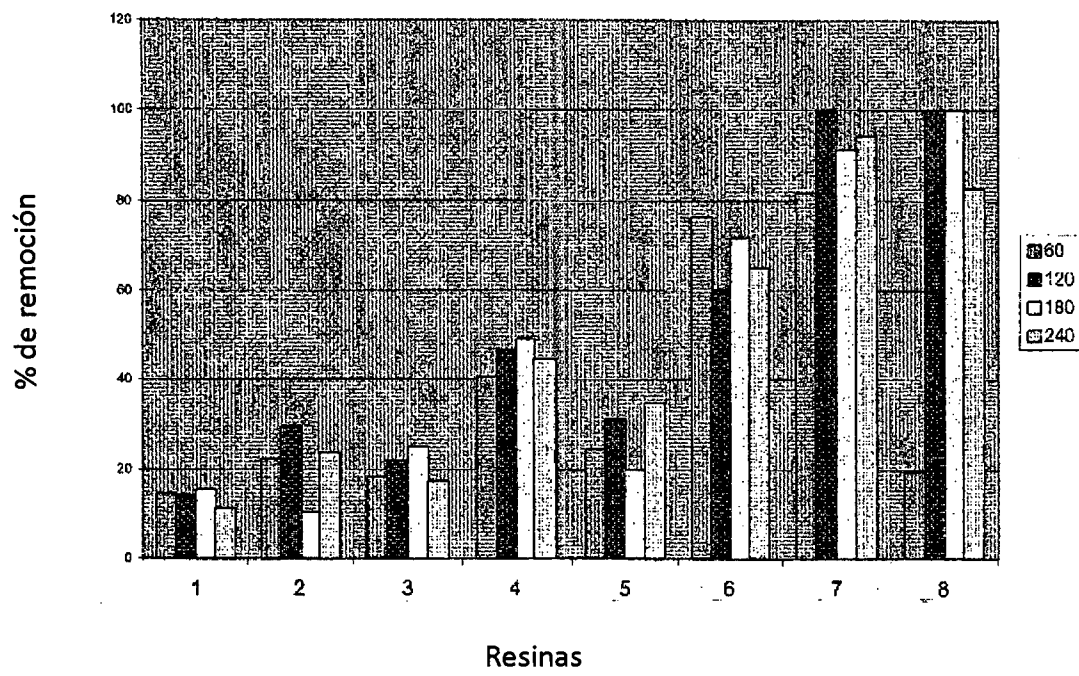


FIGURA 1

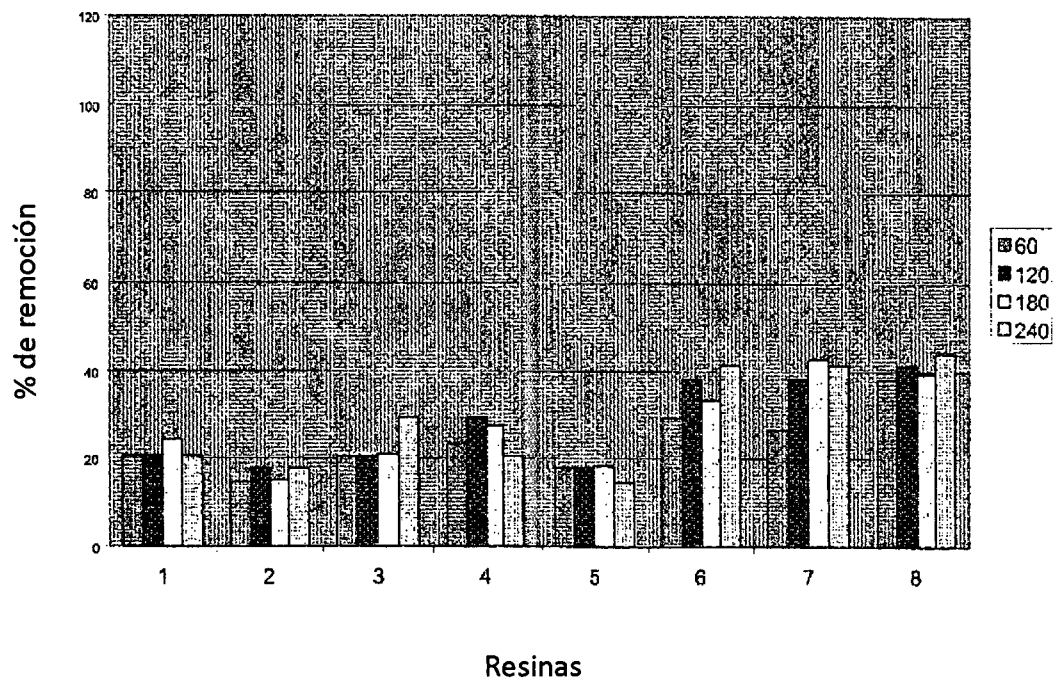


FIGURA 2

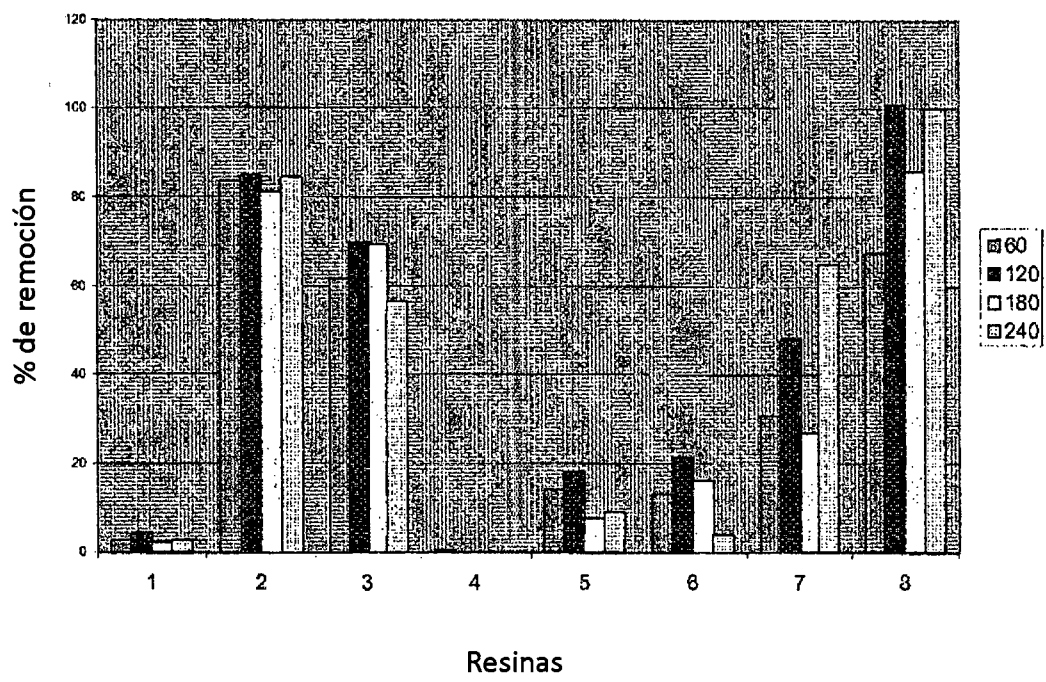


FIGURA 3

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.5.000.193 MT/FOP 20020701/0.20.5.9
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	E5008/07bsWO
I	Title of Invention	USE OF POLYMERIC RESINS FOR THE ADSORPTIVE EXTRACORPOREAL REMOVAL OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION-RELATED DISEASES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SORIN GROUP ITALIA S.r.l.
II-5	Address	Via Benigno Crespi, 17 MILANO 20159 Italy
II-6	State of nationality	IT
II-7	State of residence	IT
II-8	Telephone No.	+39.0535.29281

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ATTI, Mauro
III-1-5	Address	Via Ca' Rosa, 11 40131 BOLOGNA Italy
III-1-6	State of nationality	IT
III-1-7	State of residence	IT
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	WRATTEN, Mary Lou
III-2-5	Address	Via Rubadello, 21 41036 MEDOLLA
III-2-6	State of nationality	IT
III-2-7	State of residence	IT
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JORIO, Paolo
IV-1-2	Address	STUDIO TORTA S.r.l. Via Viotti, 9 10121 TORINO Italy
IV-1-3	Telephone No.	+39.011.5611320
IV-1-4	Facsimile No.	+39.011.5622102
IV-1-5	e-mail	patents-world@studiotorta.it
IV-2	Additional agent(s)	
IV-2-1	Name(s)	additional agent(s) with same address as first named agent PRATO, Roberto; BOGGIO, Luigi; FRANZOLIN, Luigi; CERBARO, Elena; BONGIOVANNI, Simone; PLEBANI, Rinaldo; BERGADANO, Mirko; D'ANGELO, Fabio; FIUSSELLO, Francesco; ECETTO, Mauro; CERNUZZI, Daniele; BERNOTTI, Andrea; MACCAGNAN, Matteo; MANGINI, Simone; MANCONI, Stefano; BOSMAN, Cesare; BELLEMO, Matteo; LO CIGNO, Giovanni

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	12 January 2007 (12.01.2007)
VI-1-2	Number	07425010.1
VI-1-3	Regional Office	EP
VI-2	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VII-2-1	Date	04 June 2007 (04.06.2007)
VII-2-2	Number	07425010.1
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	16	✓
IX-3	Claims	4	✓
IX-4	Abstract	2	✓
IX-5	Drawings	3	✓
IX-7	TOTAL	29	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-18	other	Prior Search Report	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	3	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT Online Filing Version 3.5.000.193 MT/FOP 20020701/0.20.5.9
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	European Patent Office (EPO) (RO/EP)
0-7	Applicant's or agent's file reference	E5008/07bsWO
I	Title of Invention	USE OF POLYMERIC RESINS FOR THE ADSORPTIVE EXTRACORPOREAL REMOVAL OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION-RELATED DISEASES
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	SORIN GROUP ITALIA S.r.l.
II-5	Address	Via Benigno Crespi, 17 MILANO 20159 Italy
II-6	State of nationality	IT
II-7	State of residence	IT
II-8	Telephone No.	+39.0535.29281

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	ATTI, Mauro
III-1-5	Address	Via Ca' Rosa, 11 40131 BOLOGNA Italy
III-1-6	State of nationality	IT
III-1-7	State of residence	IT
III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	WRATTEN, Mary Lou
III-2-5	Address	Via Rubadello, 21 41036 MEDOLLA
III-2-6	State of nationality	IT
III-2-7	State of residence	IT
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JORIO, Paolo
IV-1-2	Address	STUDIO TORTA S.r.l. Via Viotti, 9 10121 TORINO Italy
IV-1-3	Telephone No.	+39.011.5611320
IV-1-4	Facsimile No.	+39.011.5622102
IV-1-5	e-mail	patents-world@studiotorta.it
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	PRATO, Roberto; BOGGIO, Luigi; FRANZOLIN, Luigi; CERBARO, Elena; BONGIOVANNI, Simone; PLEBANI, Rinaldo; BERGADANO, Mirko; D'ANGELO, Fabio; FIUSSELLO, Francesco; ECCETTO, Mauro; CERNUZZI, Daniele; BERNOTTI, Andrea; MACCAGNAN, Matteo; MANGINI, Simone; MANCONI, Stefano; BOSMAN, Cesare; BELLEMO, Matteo; LO CIGNO, Giovanni

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	
VI-1	Priority claim of earlier regional application	
VI-1-1	Filing date	12 January 2007 (12.01.2007)
VI-1-2	Number	07425010.1
VI-1-3	Regional Office	EP
VI-2	Priority document request	
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)
VII-2	Request to use results of earlier search; reference to that search	
VII-2-1	Date	04 June 2007 (04.06.2007)
VII-2-2	Number	07425010.1
VII-2-3	Country (or regional Office)	EP
VIII	Declarations	Number of declarations
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	4	✓
IX-2	Description	16	✓
IX-3	Claims	4	✓
IX-4	Abstract	2	✓
IX-5	Drawings	3	✓
IX-7	TOTAL	29	
Accompanying Items		paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	-	✓
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	-
IX-18	other	Prior Search Report	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract	3	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name (LAST, First)		
X-1-2	Name of signatory		
X-1-3	Capacity		

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 July 2008 (17.07.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/084111 A1

(51) International Patent Classification:
A61M 1/34 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2008/050312

(22) International Filing Date: 11 January 2008 (11.01.2008)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
07425010.1 12 January 2007 (12.01.2007) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **SORIN GROUP ITALIA S.R.L.** [IT/IT]; Via Benigno Crespi, 17, I-20159 Milano (IT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **ATTI, Mauro** [IT/IT]; Via Ca' Rosa, 11, I-40131 Bologna (IT). **WRATTEN, Mary Lou** [IT/IT]; Via Rubadello, 21, I-41036 Medolla (IT).

(74) Agents: **JORIO, Paolo** et al.; **STUDIO TORTA S.r.l.**, Via Viotti, 9, I-10121 Torino (IT).

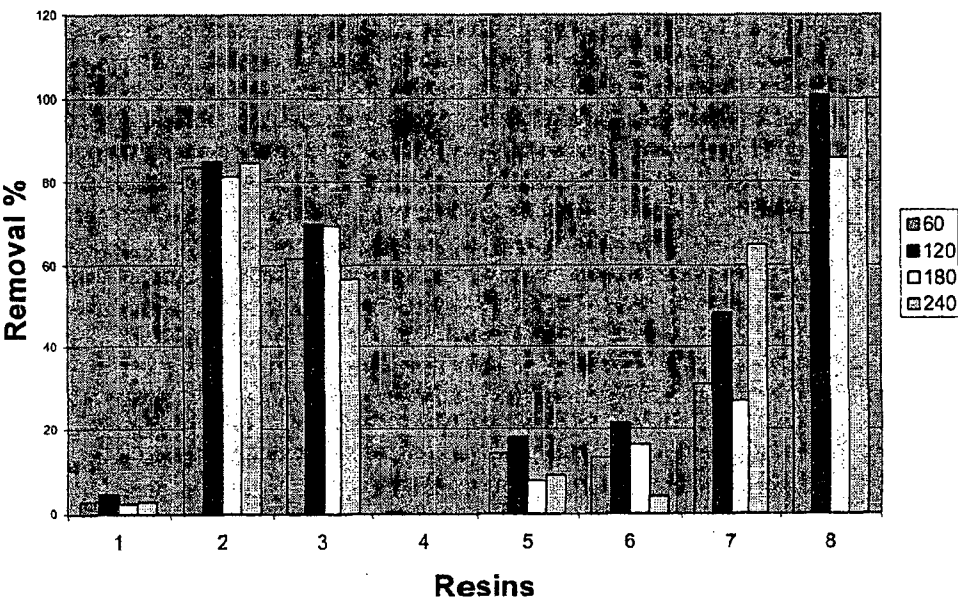
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

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

Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: **USE OF POLYMERIC RESINS FOR THE ADSORPTIVE EXTRACORPOREAL REMOVAL OF INFLAMMATORY MEDIATORS IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC INFLAMMATION-RELATED DISEASES**

KK



(57) Abstract: It is described a kit for treating a systemic inflammatory related disease comprising a) a high permeability filter having a pore size designed to let inflammatory mediators to pass and b) means to retain said mediators but not serum albumin.

WO 2008/084111 A1

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference E5008/07bsWO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2008/050312	International filing date (day/month/year) 11/01/2008	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/01/2007
Applicant SORIN GROUP ITALIA S.R.L.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/050312

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

It is described a kit for treating a systemic inflammatory related disease comprising a) a high permeability filter having a pore size designed to let inflammatory mediators to pass and b) means to retain said mediators but not serum albumin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/050312

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61M1/34

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61M

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

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

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/002151 A (HEMOLIFE MEDICAL INC [US]; ROBERTS CRAIG P [US]; LITZIE KEN [US]) 5 January 2006 (2006-01-05) paragraphs [0002], [0004], [0021], [0031] - [0034], [0038] - [0041], [0044], [0045], [0048]	1-4, 6-11,13
X	EP 0 958 839 A2 (BELLCO SPA [IT] BELLCO SPA) 24 November 1999 (1999-11-24) cited in the application paragraphs [0007] - [0010], [0014] - [0019], [0023] table 1 ----- -/-	1,3,4, 6-11,13



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 April 2008

Date of mailing of the international search report

15/05/2008

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Bichlmayer, K

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/050312

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/009885 A (IMMUNOCEPT L L C [US]) 6 February 2003 (2003-02-06) page 12 - page 14 page 23 - page 24 page 27 - page 29	1,2,10, 11,13
A	----- US 2004/182783 A1 (WALKER KIMBERLY A [US] ET AL) 23 September 2004 (2004-09-23) paragraphs [0027], [0044], [0095] -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/050312

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12, 14, 15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12, 14 and 15 are interpreted as use of the kit for treating the respective diseases which represents a method for treatment of the human or animal body by therapy (Rule 39.1(iv) PCT).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/050312

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006002151 A	05-01-2006	EP 1765433 A1	28-03-2007
		JP 2008503273 T	07-02-2008
		US 2005281809 A1	22-12-2005
EP 0958839 A2	24-11-1999	BR 9700196 A	29-09-1998
		CN 1159951 A	24-09-1997
		DE 69605395 D1	05-01-2000
		DE 69605395 T2	08-06-2000
		EP 0787500 A1	06-08-1997
		ES 2141462 T3	16-03-2000
		GR 3032624 T3	31-05-2000
WO 03009885 A	06-02-2003	EP 1409041 A2	21-04-2004
US 2004182783 A1	23-09-2004	NONE	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

To:

see form PCT/ISA/220

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2008/050312

International filing date (day/month/year)
11.01.2008

Priority date (day/month/year)
12.01.2007

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61M1/34

Applicant
SORIN GROUP ITALIA S.R.L.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Bichlmayer, K

Telephone No. +49 89 2399-2977



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/050312

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/050312

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 12,14,15

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 12,14,15

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2008/050312

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>5</u>
	No: Claims	<u>1-4,6-11,13</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>5</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-11,13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2008/050312

Re Item III.

Claims 12, 14 and 15 are interpreted as use of the kit for treating the respective diseases which represents a method for treatment of the human or animal body by therapy. With regard to Rule 39.1 (iv) PCT, no search report has been drawn for these claims, so that no opinion can be given for them.

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1 : WO 2006/002151 A (HEMOLIFE MEDICAL INC [US]; ROBERTS CRAIG P [US]; LITZIE KEN [US]) 5 January 2006 (2006-01-05)

D2 : EP 0 958 839 A2 (BELLCO SPA [IT] BELLCO SPA) 24 November 1999 (1999-11-24) cited in the application

D3 : WO 03/009885 A (IMMUNOCEPT L L C [US]) 6 February 2003 (2003-02-06)

2 INDEPENDENT CLAIM 1

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document):

A high flux hemofilter (128) having a pore size designed to let inflammatory mediators pass (cf. cut off 55 kD) and an adsorptive toxin removal device comprising, for instance, Amberlite XAD-7 HP or Amberchrome CG300-C (cf. on page 12) which resins fall within the embodiments covered by dependent claims 3, 4, 8 and 9 and are therefore also comprised by independent claim 1. Although D1 does not explicitly disclose that the sorbents mentioned above act to retain said mediators **but not serum albumin** the skilled person would conclude from the fact that the same adsorbents are used in the prior art and in the invention, this feature must also inherently be present in D1. With regard to the wording **kit** the hemofilter and the adsorbent cartridge must be provided in combination so that D1 is considered also to disclose a kit.

3 Dependent claims 2 to 4, 6 to 11 and 13

The features of the depending claims 2 to 4, 6 to 11 and 13 are also known from D1 (cf. the passages cited in the search report) so that these claims also do not meet the requirements of Art. 33(2) PCT.

Claim 13 is interpreted in the meaning of **use of a high permeability filter ... and means to retain inflammatory mediators for the preparation of a kit** (rather than for the preparation of a medicament for the treatment of a patient affected by systemic inflammation). Therefore, the intended use above has no limiting effect on the subject-matter claimed so that D1 is considered novelty destroying for claim 13 (Art. 33(2) PCT).

4 Dependent claim 5

The features of the dependent claim 5 (in combination with the features of dependent claim 3 to which claim 5 is referred to) are neither known from the available prior art nor suggested by it to solve the problem of providing an alternative sorbent material for retaining inflammatory mediators. Thus, it appears that claim 5 meets the requirements of Art. 33(2) to (4) PCT.

Re Item VII.

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JORIO, Paolo
STUDIO TORTA S.r.l.
Via Viotti, 9
I-10121 Torino
ITALIE

Date of mailing (day/month/year) 15 April 2008 (15.04.2008)	
Applicant's or agent's file reference E5008/07bsWO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2008/050312	International filing date (day/month/year) 11 January 2008 (11.01.2008)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 January 2007 (12.01.2007)
Applicant SORIN GROUP ITALIA S.r.l. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 January 2007 (12.01.2007)	07425010.1	EP	07 April 2008 (07.04.2008)

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

Authorized officer

Yolaine Cussac

e-mail PT05.PCT@WIPO.INT

Telephone No. +41 22 338 74 05

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

I/DMFXGI2F0

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

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

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-084280-00000-0000

Fecha: 2009-08-12 15:48:11 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 51

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D^a ALEMAN DILIA MARIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 84280
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/050312
	Fecha inicio fase nacional	12/08/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10520

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

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

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

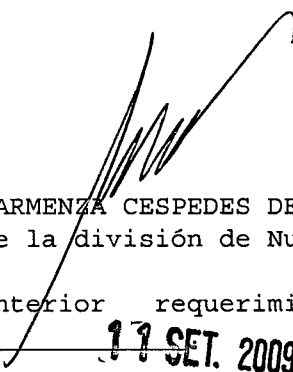
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud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

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

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 84280



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 17 SET. 2009
adpall