SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00022431 00010000 Folios: 2
Fecha (AMD): 2004-08-27 18:08:49
Tramite : 002 PATENTES D 332 PRESENTAC 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

49

Señor

SUPERINTENDENTE DELEGADO PARA LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref: P1.-**GRUNENTHAL GmbH**.-Expediente No. **00-022.431.-**

1. Me refiero al asunto de la referencia.

2. Por medio del presente, atentamente me permito manifestar que hubo un **cambio** de apoderado para todos los asuntos de la Propiedad Industrial en Bogotá de la sociedad **GRUNENTHAL GmbH**.

3. En consecuencia, atentamente solicito a ese Despacho reconocerme personería en este asunto, de conformidad con la sustitución de poder adjunta, otorgada a favor de la SUSCRITA.

4. Por lo tanto, ruego a usted notificarme de las providencias expedidas dentro de este expediente y notificadas al anterior apoderado, que actualmente se encuentran pendientes de cumplimiento o de respuesta.

5. Solicito a ese Despacho proceder de conformidad.

Atentamente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. 53215

Código 231

48

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref: P1.-**GRUNENTHAL GmbH** .-Expediente No.**00-022.431.-**

Yo, **JOSE ANTONIO LLOREDA**, mayor de edad y vecino de esta ciudad, abogado titulado e inscrito, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando en mi carácter de Representante Legal en Bogotá para asuntos relacionados con la propiedad industrial de **GRUNENTHAL GmbH**, sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Alemania, domiciliada en Aachen, Alemania, tal y como consta en este expediente, atentamente manifiesto a usted que **SUSTITUYO** el poder a mi conferido a la doctora **ALICIA LLOREDA RICAURTE**, abogada titulada e inscrita, identificada con la cédula de ciudadanía No. 39.690.713 de Usaquén, para que continúe representando a la mencionada sociedad en el expediente de la referencia.

De conformidad con el artículo 66 del C.P.C., manifiesto bajo la gravedad de juramento que los demás apoderados citados en el documento otorgado a mi favor no desean ejercer el poder a ellos conferido.

El mencionado apoderado tendrá las mismas facultades a mi conferidas, en especial, renunciar, recibir, sustituir, desistir, presentar recursos, conciliar, transigir, y en fin, para todo lo que se encamine a la correcta defensa de los intereses de la sociedad en cuyo nombre hablo.

Atentamente,

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P. 10784
Código 231

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
25 AGO 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO SEXTO(E) DEL CIRCULO DE BOGOTA
Compareció...
quien (es) exhibió(eron) los(s) C.
17159681
10784
diligencia y se impr...

JOSE ANTONIO LLOREDA
C.C. No. 17.159.681 de Bogotá

NOTARIA SEXTA
PABLO MENDEZ BARAJAS
Notario Sexto Encargado

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 5 :
A61K 31/185, 31/33, 31/38, 31/40, 31/425, 31/445

A1

(11) International Publication Number: **WO 94/20085**

(43) International Publication Date: 15 September 1994 (15.09.94)

(21) International Application Number: PCT/US94/01971

(22) International Filing Date: 24 February 1994 (24.02.94)

(30) Priority Data:

08/025,046	1 March 1993 (01.03.93)	US
08/168,817	15 December 1993 (15.12.93)	US

(71) Applicant: CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER CORPORATION [US/US]; 300 Longwood Avenue, Boston, MA 02115 (US).

(72) Inventor: D'AMATO, Robert; 911 Forest Road, Lancaster, PA 17601 (US).

(74) Agents: JOHNSON, James, Dean et al.; Jones & Askew, 37th floor, 191 Peachtree Street, N.E., Atlanta, GA 30303-1769 (US).

(81) Designated States: AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

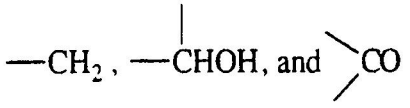
Published
With international search report.

(54) Title: METHODS AND COMPOSITIONS FOR INHIBITION OF ANGIOGENESIS

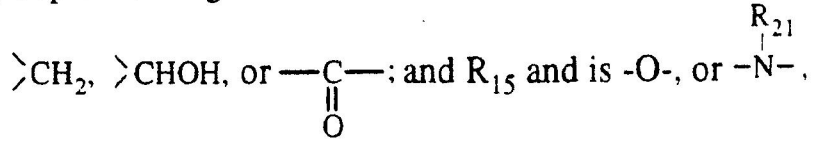
(57) Abstract

The present invention comprises a group of compounds that effectively inhibit angiogenesis. More specifically, thalidomide and various related compounds such as thalidomide precursors, analogs, metabolites and hydrolysis products have been shown to inhibit angiogenesis. Importantly, these compounds can be administered orally.

In preferred embodiments, the compound has formula B), where R5 and R6 are selected from the group consisting of:

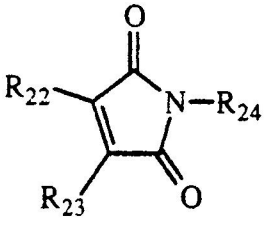


and R9 has formula F) or H); and R14 and R16 are selected from the group consisting of:



where R_{21} is -H, $-CH_3$, or -OH. Specific preferred compounds according to this aspect of the present invention include thalidomide, its precursors, metabolites and analogs. Particular analogs include EM-12, N-phthaloyl-DL-glutamic acid (PGA) or N-phthaloyl-DL-glutamine anhydride. Examples of compounds that are members of this genus are listed in Figures 1 through 3. It is to be understood that the compounds included as part of the present invention are not to be limited to those compounds shown in Figures 1 through 3 and include all other compounds that are members of the genus described by the general formulas herein.

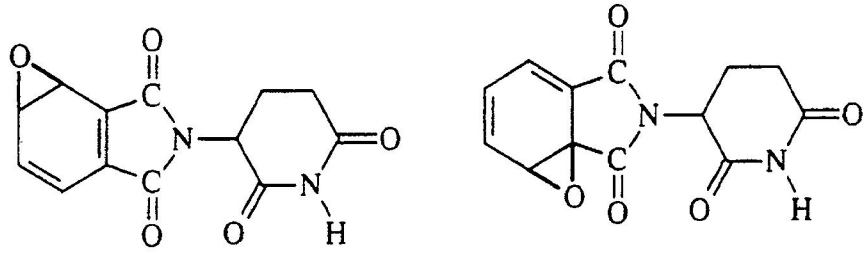
Compounds of the following formula that have anti-angiogenic properties:



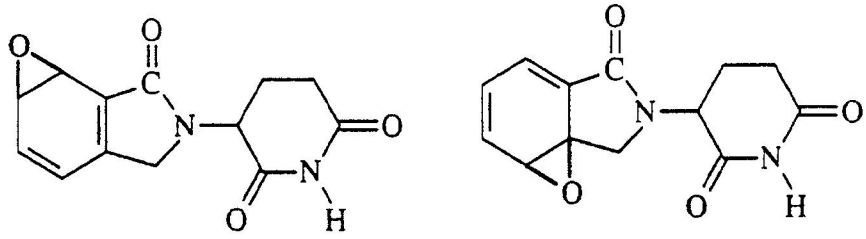
where R_{22} and R_{23} are (independently), -H, -F, -Cl, -Br, -I, $-CH_3$, or $-CH_2-CH_3$; and R_{24} is -H, $-CH_3$, or $-CH_2-CH_3$.

The present invention also features inhibiting angiogenesis in a mammal by administering a compound according to the above formulae in a dosage sufficient to inhibit angiogenesis. Examples of specific compounds that are members of this genus are listed in Figure 4.

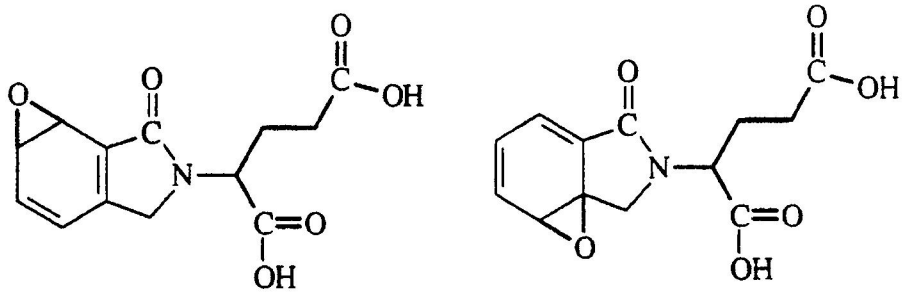
Another set of compounds that are considered part of the present invention are the epoxides of thalidomide, EM-12 and EM-138. Representative epoxide compounds are shown as follows:



Epoxides of thalidomide



Epoxides of EM 12



Epoxides of EM 138

It should be understood that the epoxide can be attached at the 6,1 site on the benzene ring, the 1,2 site, the 2,3 site 3,4 or the 4,5 site. All of these compounds are contemplated as part of the present invention.

The epoxides of the thalidomide, EM-12, and EM 138 can be hydrolized to the following compounds:

Farmaco Ed. Sci. 19:563 (1964).

The compounds described above can be provided as pharmaceutically acceptable formulations using formulation methods known to those of ordinary skill in the art. These formulations can be administered by standard routes. In general, the combinations may be administered by the topical, transdermal, oral, rectal or parenteral (e.g., intravenous, subcutaneous or intramuscular) route. In addition, the combinations may be incorporated into biodegradable polymers allowing for sustained release of the compound, the polymers being implanted in the vicinity of where drug delivery is desired, for example, at the site of a tumor. The biodegradable polymers and their use are described, for example, in detail in Brem et al., *J. Neurosurg.* 74:441-446 (1991).

The dosage of the compound will depend on the condition being treated, the particular compound, and other clinical factors such as weight and condition of the human or animal and the route of administration of the compound. It is to be understood that the present invention has application for both human and veterinary use. For oral administration to humans, a dosage of between approximately 0.1 to 300 mg/kg/day, preferably between approximately 0.5 and 50 mg/kg/day, and most preferably between approximately 1 to 10 mg/kg/day, is generally sufficient.

The formulations include those suitable for oral, rectal, ophthalmic, (including intravitreal or intracameral) nasal, topical (including buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous, intradermal, intratracheal, and epidural) administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form and may be prepared by conventional pharmaceutical techniques. Such techniques include the step of bringing into association the active ingredient and the pharmaceutical carrier(s) or excipient(s). In general, the formulations are prepared by uniformly and intimately bringing into associate the active ingredient with liquid

carriers or finely divided solid carriers or both, and then, if necessary, shaping the product.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules, cachets or tablets each containing a predetermined amount of the active ingredient; as a powder or granules; as a solution or a suspension in an aqueous liquid or a non-aqueous liquid; or as an oil-in-water liquid emulsion or a water-in-oil emulsion and as a bolus, etc.

A tablet may be made by compression or molding, optionally with one or more accessory ingredients. Compressed tablets may be prepared by compressing, in a suitable machine, the active ingredient in a free-flowing form such as a powder or granules, optionally mixed with a binder, lubricant, inert diluent, preservative, surface active or dispersing agent. Molded tablets may be made by molding, in a suitable machine, a mixture of the powdered compound moistened with an inert liquid diluent. The tablets may be optionally coated or scored and may be formulated so as to provide a slow or controlled release of the active ingredient therein.

Formulations suitable for topical administration in the mouth include lozenges comprising the ingredients in a flavored basis, usually sucrose and acacia or tragacanth; pastilles comprising the active ingredient in an inert basis such as gelatin and glycerin, or sucrose and acacia; and mouthwashes comprising the ingredient to be administered in a suitable liquid carrier.

Formulations suitable for topical administration to the skin may be presented as ointments, creams, gels and pastes comprising the ingredient to be administered in a pharmaceutical acceptable carrier. A preferred topical delivery system is a transdermal patch containing the ingredient to be administered.

Formulations for rectal administration may be presented as a suppository with a suitable base comprising, for example, cocoa butter or a salicylate.

Formulations suitable for nasal administration, wherein the carrier is a solid, include a coarse powder having a particle size, for example, in the range of 20 to 500 microns which is administered in the manner in which snuff is administered, i.e., by rapid inhalation through the nasal passage from a container of the powder held close up to the nose. Suitable formulations, wherein the carrier is a liquid, for administration, as for example, a nasal spray or as nasal drops, include aqueous or oily solutions of the active ingredient.

Formulations suitable for vaginal administration may be presented as pessaries, tamports, creams, gels, pastes, foams or spray formulations containing in addition to the active ingredient such carriers as are known in the art to be appropriate.

Formulations suitable for parenteral administration include aqueous and non-aqueous sterile injection solutions which may contain anti-oxidants, buffers, bacteriostats and solutes which render the formulation isotonic with the blood of the intended recipient; and aqueous and non-aqueous sterile suspensions which may include suspending agents and thickening agents. The formulations may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example, sealed ampules and vials, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) conditions requiring only the addition of the sterile liquid carrier, for example, water for injections, immediately prior to use. Extemporaneous injection solutions and suspensions may be prepared from sterile powders, granules and tablets of the kind previously described.

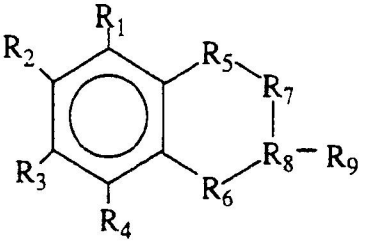
Preferred unit dosage formulations are those containing a daily dose or unit, daily sub-dose, as herein above recited, or an appropriate fraction thereof, of the administered ingredient.

It should be understood that in addition to the ingredients, particularly mentioned above, the formulations of the present invention may include other agents conventional in the art having regard to the type of formulation in question, for

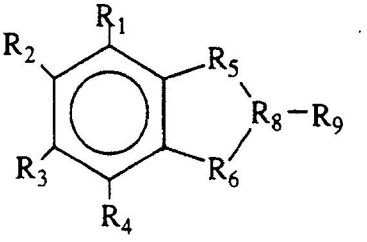
CLAIMS

1. A method of treating undesired angiogenesis in a human or animal comprising the step of administering to the human or animal with the undesired angiogenesis a composition comprising an effective amount of an angiogenesis-inhibiting compound selected from the group consisting of the following compounds:

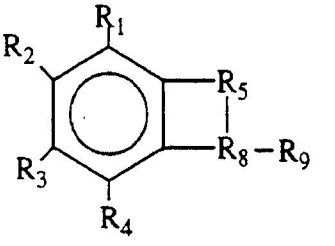
A)



B)

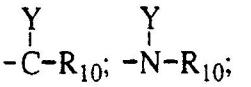


C)



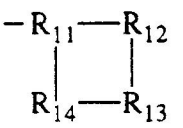
In the above formulae A), B), and C), R_1, R_2, R_3 and R_4 can be selected from: -H; -OH; =O, straight chained and branched alkanes, alkenes, alkynes; cyclic alkanes, alkenes, and alkynes; combinations of cyclic and acyclic alkanes, alkenes, and alkynes; alcohol, aldehyde, ketone, carboxylic acid, ester, or ether

acyclic/cyclic moieties; aza; amino; $-XO_n$ or $-O-XO_n$, [where X=N and n=2; X=S and n=2 or 3; or X=P and n=1-3]; and halogens; R_5, R_6, R_7, and R_8 are each independently selected from:

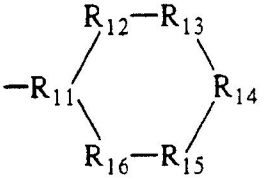


or -O- where Y is optional and is the same as defined above for R_1; and R_{10} is the same as defined above for R_1, or (where Y is absent) R_{10} is =O; and R_9 is a moiety having formula D), E), F), G) or H):

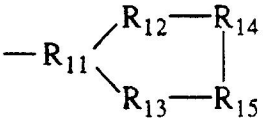
D)



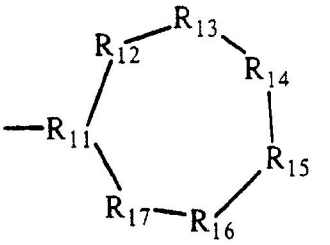
F)



E)

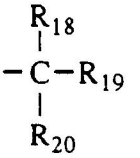


G)



where each of R_{11} - R_{17} is (independently) the same as defined above for R_5;

H)

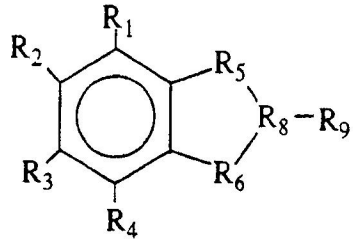


where R_{18}, R_{19} and R_{20} are, independently selected from

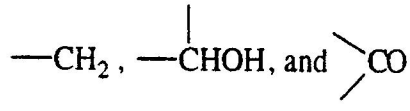


and n=1 to 4.

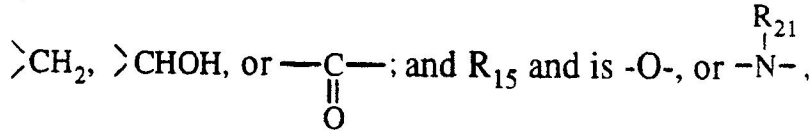
2. The method of claim 1, wherein the compound has the following formula:



and R5 and R6 are selected from the group consisting of



and in which R9 has formula F) or H), and R14 and R16 are selected from the group consisting of,

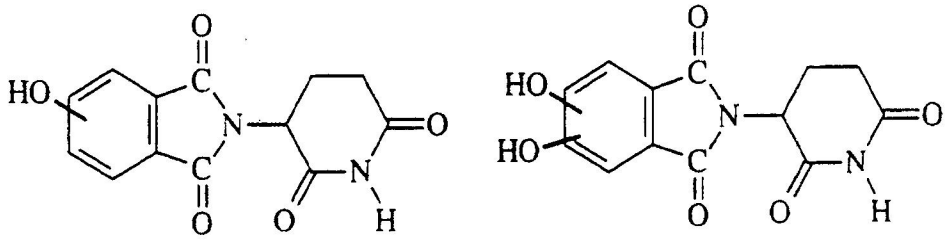


where R21 is -H, -CH3, or -OH.

3. The method of claim 1, wherein the compound is thalidomide.

4. The method of claim 1, wherein the compound is a thalidomide metabolite or hydrolysis product.

5. The method of Claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of the following compounds:



6. The method of claim 1, wherein the compound is selected from the group consisting of N-phthaloyl-DL-glutamic acid (PGA) and N-phthaloyl-DL-glutamine anhydride.

7. The method of claim 1; wherein the compound is EM-12.

8. The method of claim 1, wherein the compound is selected from the group of compounds shown in Figures 1 through 3.

9. The method of Claim 1, wherein the composition further comprises an epoxide hydrolase inhibitor.

(19) Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

(11) EP 0 908 176 A1

(12) EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
14.04.1999 Patentblatt 1999/15

(51) Int. Cl.[6]: **A61K 9/08**, A61K 31/445

(21) Anmeldenummer: **98117718.1**

(22) Anmeldetag: **18.09.1998**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priorität: **06.10.1997 DE 19743968**

(71) Anmelder: **Grünenthal GmbH**
D-52078 Aachen (DE)

(72) Erfinder:
- **Björkman, Sven, Dr.**
  223 61 Lund (SE)
- **Höglund, Peter, Dr.**
  231 98 Klagstorp (SE)
- **Eriksson, Tommy, Dr.**
  237 36 Bjärred (SE)

(54) Intravenöse Applikationsform von Thalidomid zur Therapie Immunologischer Erkrankungen

(57) Es wird eine wäßrige Thalidomidlösung, die sich als parenterale, insbesondere als intravenöse, Applikationsform von Thalidomid zur Therapie immunologischer Erkrankungen eignet, sowie ein Verfahren zur Herstellung der entsprechenden Thalidomidlösung beschrieben.

908 176 A1

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft eine parenterale Applikationsform von Thalidomid sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0002] Die überschießende Bildung des Zytokins TNF-α (Tumornekrosefaktor α) spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Graft-versus-Host-Syndroms, aphthöser Stomatitis, Erythema nodosum leprosum, Morbus Boeck, Morbus Crohn, rheumatoider Arthritis und einer Reihe weiterer Erkrankungen, die mit entzündlichen Erscheinungen einhergehen. Ein Ansatz für die Therapie dieser Erkrankungen besteht in der gezielten Unterdrückung der TNF-α-Freisetzung durch Gabe immunmodulierender Wirkstoffe, wie zum Beispiel Dexamethason oder Thalidomid. Während Kortikoide wie Dexamethason in injizierbaren Formen vorliegen, ist dies für Thalidomid bisher nicht der Fall.

[0003] Thalidomid hat sich in der Behandlung schwerer aphthöser Stomatitis im Vergleich zu den klassischen Immunsuppressiva als überlegen herausgestellt. Weitere Beispiele von Erkrankungen, in denen Thalidomid eine gute Wirksamkeit zeigte, ohne zu einer generellen Immunsuppression zu führen, sind kutaner Lupus erythematodes, Pyoderma gangränosum und orogenitale Ulcera bei Morbus Behcet sowie histologisch von aphthösen Ulzera nicht abweichende Ulzerationen bei HIV-Infizierten, in denen - anders als bei der Mehrzahl der HIV-assoziierten mukokutanen Läsionen - keine mikrobiellen Erreger nachgewiesen werden können. Diese zum Teil auch die Grösse von Major-Aphthen annehmenden Läsionen können im Unterschied zur Stomatitis aphthosa im gesamten Verdauungstrakt auftreten und bei Lokalisation im Rachenraum oder der Speiseröhre durch ihre Schmerz verursachende Wirkung die Nahrungsaufnahme, aber auch die orale Einnahme erschweren. Als pathogenetische Faktoren gelten endogene Mediatoren mit Wirkungen auf das Endothel und zirkulierende Leukozyten. Unter dem Einfluß von lokal gebildetem TNF-α und anderer Zytokine nimmt fokal die Adhäsivität des Endothels gegenüber Leukozyten zu, was maßgeblich zur Ausbildung venöser Vaskulitiden beiträgt. Substanzen, die wie Thalidomid diese Veränderung des Endothels unterdrücken, ohne zugleich die spezifische zelluläre Immunabwehr zu blockieren, können einen bedeutenden Fortschritt für die Therapie darstellen.

[0004] Für schwere Fälle pharyngealer oder ösophagealer Ulzera, bei denen die orale Einnahme erschwert, wenn nicht sogar unmöglich sein kann, und für Fälle HIV-assoziierter Pathologie, bei denen schwere Durchfallsymptomatik die orale Einnahme unberechenbar macht, bietet sich die parenterale Wirkstoffgabe an. Die geringe Wasserlöslichkeit von Thalidomid (0,012 mg/ml: Arch. Pharm 321, 371 (1988)) steht jedoch der parenteralen Applikation dieses Wirkstoffes entgegen. Es fehlte deshalb nicht an Versuchen, wasserlösliche Applikationsformen zu entwickeln.

[0005] Aus DE 42 11 812 sind wasserlösliche Thalidomidderivate bekannt, die im Vergleich zu Thalidomid eine deutlich höhere Wasserlöslichkeit aufweisen und zur parenteralen Applikation geeignet sind.

[0006] Weiterhin wurden für die parenterale Applikation Thalidomid-Prodrugs vorgeschlagen, die im physiologischen pH-Wertbereich wasserlöslich applizierbar und toxikologisch unbedenklich sind (DE 196 13 976). Nachteilig ist, daß beide Arten der o.g. Verbindungen in ihrer Herstellung aufwendiger sind als die Herstellung von Thalidomid.

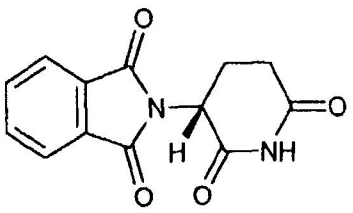
[0007] Die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe bestand in der Entwicklung einer wasserlöslichen Applikationsform von Thalidomid. Darüber hinaus soll die zu entwickelnde Applikationsform in wäßrig gelöster Form stabil sein und durch unphysiologische physikalisch-chemische Eigenschaften sollen keine toxikologischen Wirkungen hervorgerufen werden.

[0008] Es wurde gefunden, daß die an die zu entwickelnde Applikationsform gestellten Anforderungen unter bestimmten Bedingungen durch Verwendung reiner Enantiomere des Thalidomids erfüllt werden. Reine Enantiomere im Sinne dieser Erfindung enthalten weniger als 1% ihres optischen Antipoden.

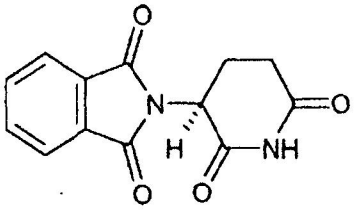
[0009] Die Enantiomeren des Thalidomid weisen eine bis zum Faktor von 6 höhere Wasserlöslichkeit auf als das Racemat. Die Herstellung wäßriger Lösungen ist aber durch die Neigung Thalidomids zur spontanen Hydrolyse nicht praktikabel. Liegen die pH-Werte von wäßrigen Lösungen jedoch im Bereich von pH kleiner/gleich 5,5 bleibt die Hydrolyse aus.

[0010] Nach dem heutigen Wissensstand kann die Wirkungsweise Thalidomids bei immunologischen Erkrankungen nicht einem bestimmten Isomer zugeordnet werden. Reine Enantiomere des Thalidomids re-racemisieren in vitro und in vivo Daher entsteht bereits unmittelbar nach parenteraler Gabe eines der Thalidomidisomeren in vivo auch der Antipode, nach etwa 4 Stunden hat sich ein Gleichgewicht eingestellt.

[0011] Gegenstand der Erfindung ist dementsprechend eine zur parenteralen Applikation geeignete Lösung eines der beiden Thalidomidenantiomeren



(+)-(R)-Thalidomid



(-)-(S)-Thalidomid

wobei diese Lösung eine wäßrige mit einem pH-Wert kleiner oder gleich 5,5 ist und als Bestandteil Glukose enthält. Erfindungsgemäß ist eines der beiden Thalidomidenantiomeren in isotonischer Glukoselösung gelöst.

[0012] Die Definition der Erfindung umfaßt sowohl Lösungen des (+)-(R)-Thalidomids als auch Lösungen des (-)-(S)-Thalidomids, die einzeln oder alternierend für die parenterale, insbesondere für die intravenöse. Applikation genutzt werden können.

[0013] Als injizierbare Applikationsformen von Thalidomid eignen sich solche, die einen Wirkstoffgehalt von mindestens 0,2 mg/ml aufweisen.

[0014] Weiterer Erfindungsgegenstand ist ein Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Thalidomidlösung. Dabei wird erfindungsgemäß (+)-(R)-Thalidomid oder (-)-(S)-Thalidomid in reiner Form in eine isotonische Glukoselösung mit einem pH-Wert von 4 bis 5 gegeben und diese Mischung bis zur vollständigen Auflösung des jeweiligen Thalidomidenantiomeren geschüttelt, anschließend mit Ultraschall behandelt und unter aseptischen Bedingungen filtriert.

[0015] Die erfindungsgemäße Applikationsform ist sowohl bei schneller als auch bei langsamer Infusion (10 ml/min) toxikologisch unbedenklich.

[0016] Erfindungsgemäße Arzneimittel enthalten neben einem der Thalidomidenantiomeren Glukose. Gegebenenfalls können der Thalidomidlösung weitere Hilfsstoffe zugesetzt werden. Die Auswahl weiterer Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen hängen davon ab, wie das Arzneimittel genau appliziert werden soll.

[0017] Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge, die vom Gewicht des Patienten, von der parenteralen Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung abhängt, liegt üblicherweise zwischen 0,1 und 1 mg/kg.

Beispiele

Beispiel 1

[0018] Zur Herstellung von Infusionslösung in einer Konzentration von 200 µg/ml wurden 70 mg (+)-(R)-Thalidomid in 350 ml einer 5%igen Glukoselösung für Infusionen (pH 4 bis 5) in einer gläsernen Infusionsflasche gegeben. Die Mischung wurde gründlich geschüttelt und 15 Minuten mit Ultraschall behandelt. Da die erreichte gelöste Thalidomidkonzentration von der Intensität des Schüttelns und der Ultraschallbehandlung abhängt, wurden beide Schritte bis zur vollständigen Lösung wiederholt. Die Wassertemperatur im Ultraschallbad erreichte maximal 33° C. Die Lösung wurde unter aseptischen Bedingungen durch einen Millex GS Sterilfilter mit 0,22 µm Porengrösse (Millipore S.A., Molsheim, Frankreich) in eine sterile gläserne Infusionsflasche filtriert. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur aufbewahrt.

[0019] Der pH-Wert der fertigen Lösung betrug 5,5.

[0020] Die Zeitdauer der Ultraschallbehandlung kann reduziert werden, indem eine Lösung des reinen Enantiomeren in Ethanol eingesetzt wird, die eine um den Faktor 5 bis 10 höhere Ausgangskonzentration hat.

Beispiel 2

[0021] Zur Herstellung von Infusionslösung in einer Konzentration von 200 µg/ml wurden 70 mg (-)-(S)-Thalidomid in 350 ml Glukoselösung für Infusionen (pH 4 bis 5) in einer gläsernen Infusionsflasche gegeben. Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren.

[0022] Der pH-Wert der fertigen Lösung betrug 5,5.

Stabilitätsprüfung

[0023] An 10 aufeinanderfolgenden Tagen wurden den Lösungen täglich Teilmengen zur Analyse entnommen.

[0024] Nach den 10 Tagen lagen die jeweiligen Thalidomidenantiomeren noch völlig intakt vor, ohne daß Hydrolyse eingetreten war.
Die Thalidomidenantiomeren enthielten nach diesem Zeitraum weniger als 1% ihrer optischen Antipoden.

Patentansprüche

1. Wäßrige Thalidomidlösung mit einem pH-Wert von kleiner oder gleich 5,5, bei der eines der beiden Thalidomidenantiomeren (+)-(R)-Thalidomid oder (-)-(S)-Thalidomid in reiner Form in isotonischer Glukoselösung gelöst ist.

2. Wäßrige Thalidomidlösung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoffgehalt von mindestens 0,2 mg/ml aufweist.

3. Verfahren zur Herstellung der wäßrigen Thalidomidlösung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß (+)-(R)-Thalidomid oder (-)-(S)-Thalidomid in reiner Form in eine isotonische Glukoselösung mit einem pH-Wert von 4 bis 5 gegeben und diese Mischung bis zur vollständigen Auflösung des jeweiligen Thalidomidenantiomeren geschüttelt, anschließend mit Ultraschall behandelt und unter aseptischen Bedingungen filtriert wird.

PCT WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification 6 : A61K	A2	(11) International Publication Number: WO 95/17154
		(43) International Publication Date: 29 June 1995 (29.06.95)

(21) International Application Number: PCT/US94/14743

(22) International Filing Date: 22 December 1994 (22.12.94)

(30) Priority Data:
08/172,155 23 December 1993 (23.12.93) US

(71) Applicant: ANDRULIS PHARMACEUTICALS CORPORATION [US/US]; Suite 113, 11800 Baltimore Avenue, Beltsville, MD 20705 (US).

(72) Inventor: ANDRULIS, Peter, J., Jr.; 7220 Armat Drive, Bethesda, MD 20817 (US).

(74) Agent: REA, Teresa, Stanek; Burns, Doane, Swecker & Mathis, P.O. Box 1404, Alexandria, VA 22313-1404 (US).

(81) Designated States: AU, CA, CN, JP, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Published
Without international search report and to be republished upon receipt of that report.

(54) Title: USE OF THALIDOMIDE FOR TREATING NEUROCOGNITIVE DISORDERS

(57) Abstract

A method for treating a central nervous system or peripheral nervous system cholinergic deficit state in a mammalian organism in need of such treatment, said method comprising administering to said mammal an amount of thalidomide effective in the treatment of a cholinergic deficit state and for a time sufficient to achieve a suitable blood level to treat said cholinergic deficit state.

1. A method of treating the symptoms of cognitive decline in a mammal, which comprises administering to a mammal affected with said cognitive decline a therapeutically effective amount of thalidomide.

2. A method of treating a mammal suffering from memory impairment associated with aging comprising administering to said mammal suffering from memory impairment a therapeutically effective amount of thalidomide.

3. A method of treating the symptoms of cognitive decline in a mammal which comprises administering to a mammal affected with cognitive decline a therapeutically effective amount of a mixture of thalidomide with a compound selected from the group consisting of tacrine, non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids (NSAIDs), steroidal anti-inflammatory agents (SAIDs), b-amyloid inhibitors, pentoxyphylline, apolipoprotein Î agents and a pharmaceutically acceptable inert carrier.

4. The method of claim 3 wherein said NSAID is an aryl propionic acid.

5. The method of claim 3 wherein said NSAID is an aryl acetic acid.

6. The method of claim 4 wherein said aryl propionic acid is ibuprofen.

7. The method of claim 4 wherein said aryl propionic acid is naproxen.

8. The method of claim 4 wherein said aryl propionic acid is ketoprofen.

9. The method of claim 5 wherein said aryl acetic acid is indomethacin.

10. The method of claim 3 wherein said mixture comprises thalidomide, tacrine and a pharmaceutical inert carrier.

11. The method of claim 3 wherein said steroidal anti-inflammatory is prednisone.

12. The method of claim 3 wherein said steroidal anti-inflammatory is prednisolone.

13. A method for treating a central nervous system or peripheral nervous system cholinergic deficit state in a mammalian organism in need of such treatment, said method comprising administering to said mammal an amount of thalidomide effective in the treatment of a cholinergic deficit state and for a time sufficient to achieve a suitable blood level to treat said cholinergic deficit state.

14. The method of claim 13, comprising administering from about 30 mg to about 800 mg gram of said thalidomide per 24 hours.

15. The method of claim 14 further including a pharmaceutically acceptable inert carrier therefor.

16. The method of claim 14, comprising administering from about 100 mg to about 800 mg of said thalidomide per 24 hours.

17. The method of claim 13 further including a compound selected from the group consisting of non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acids, steroidal anti-inflammatory agents, tacrine, b-amyloid inhibitors, pentoxyphilline and apolipoprotein Î agents.

18. The method of claim 17 wherein said non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid is ibuprofen.

19. The method of claim 17 wherein said non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid is naproxen.

20. The method of claim 17 wherein said non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid is aspirin.

21. The method of claim 17 wherein said non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid is ketoprofen.

22. A method for treating Alzheimer's disease in a mammal, said method comprising administering to said mammal about 30 mg to about 1 gram per 24 hours of thalidomide and a pharmaceutically acceptable inert carrier therefor.

23. A pharmaceutical composition of matter for treating central nervous system or peripheral nervous system cholinergic deficit states in a mammalian organism in need of such treatment, said composition comprising a unit dosage amount of thalidomide and a pharmaceutical inert carrier.

24. The pharmaceutical compositions of claim 21 further including a steroidal material selected from the group consisting of prednisone and prednisolone.

25. The pharmaceutical composition of claim 21 further including a non-steroidal anti-inflammatory carboxylic acid (NSAID) selected from the group consisting of the propionic acids, the acetic acids, the fenamic acids and the biphenyl carboxylic acids.

26. The pharmaceutical composition of claim 23 wherein said NSAID is an aryl propionic acid.

27. The pharmaceutical composition of claim 24 wherein said NSAID is ibuprofen.

28. The pharmaceutical composition of claim 24 wherein said NSAID is selected from the group consisting of indoprofen ketoprofen, naproxen, benoxaprogen, flurbiprofen, fenoprofen, fenbufen, pirprogen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, miroprofen, tioxaprofen, suprofen, alminoprofen, tiaprofen, fluprofen, bucloxic acid, sulindac, tolmetin, zomepirac, diclofenac, fenclofenac, alclofenac, ibufenac,

isoxepac, furofenac, tiopinac, zidometacin, acematacin, fentiazac, clidanac, oxpinac, fenflozic acid, mefanamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, niflumic acid, and tolfenamic acid.

29. The method of claim 13 further including an apolipoprotein inhibitor.

s no se aplica en

trólitos. Al prese
n osmótica de solu
que las presiones
a misma concentrac
a generalización no
electrólitos: ácidos,

el cloruro de sodio

$+ Cl^-$

a de cloruro de sod
si el cloruro de sod
abrá el doble de par
ado en absoluto. Ad
no efecto sobre la pr
a podría esperarse qu
ión fuera el doble qu
e la misma concentr
izante.
dos iones, com

$\cdot SO_4^{2-}$

$\cdot 3Cl^-$

a completa de las mo
móticas tres y cuatro
es que la presión de
ntidad equivalente de
sto, la ecuación PV
a calcular la presión
da de un no electróli
oluciones *diluidas* de
$= inRT$, donde el valo
iones producidos po
s más fuertes citados
ara electrólitos débi
as, iones y mo
vidido por el número
ntes si el soluto no io
al indica que en solu
s presiones osmóticas
os, pero digamos que
as de electrólitos las
ría son considerables,
ica, la solvatación y

resión osmótica. En
go de Vries hizo los
ón osmótica en su es
o que se aplica a la
ulas vegetales colo
osmótica comparati
oducido por ósmosis

mente semipermeable que rodea al protoplas
células apropiadas, por ejemplo las células
micas de la hoja de *Tradescanta discolor*, se
en una solución de presión osmótica mayor
del contenido celular, el agua sale de la célula
contenido se aleja de la pared celular. En cambio,
células se colocan en soluciones de presión os
ca menor, el agua entra a la célula produciendo
expansión limitada por la pared celular rígida.
rgiendo células en una serie de soluciones de
centración variable de soluto, puede encontrarse
solución en la que la plasmólisis es apenas detec
e o no existe. La presión osmótica de esta solu
es la misma, o casi, que la del contenido celular
dice que la solución es *isotónica* con respecto al
enido celular. Las soluciones de mayor concen
ón son *hipertónicas* y las soluciones de menor
centración son *hipotónicas*.

Los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre tam
n se han estudiado por inmersión en soluciones
concentración variable de diferentes solutos.
ndo se introducen en agua o en soluciones de
ruro de sodio que contienen menos de 0,90 g de
uto por 100 mL los eritrocitos humanos se hin
n y a menudo revientan debido a la difusión de
a en la célula y al hecho de que la pared celular
es lo bastante fuerte para soportar la presión. Es
fenómeno se llama *hemólisis*. Si las células se co
an en soluciones que contienen más de 0,90 g de
oruro de sodio por 100 mL pierden agua y se re
en. Sumergiendo las células en una solución que
ntiene exactamente 0,90 g de cloruro de sodio en
00 mL no se observan cambios en el tamaño de los
itrocitos; como en esta solución las células mantie
n su "tono", se dice que la solución es *isotónica*
n respecto a los eritrocitos humanos. Por las razo
s indicadas es aconsejable que las soluciones que
n a inyectarse en la sangre sean isotónicas con los
itrocitos. La forma de conseguir esto se describe
en el capítulo 36.

Distinción entre isoosmótica e isotónica. Los
minos isoosmótica e isotónica no pueden conside
rse equivalentes, aunque con frecuencia una solu
ón puede describirse como isoosmótica e isotónica
la vez. Si una célula vegetal o animal está en con
cto con una solución que tiene la misma presión os
ótica que el contenido celular no hay ganancia ni
rdida neta de agua en ninguna solución *siempre*
e la membrana celular sea impermeable a todos los
olutos que estén presentes. Como el volumen del
ontenido celular no cambia, el "tono" o estado nor
al de la célula se mantiene, y la solución en contac
con la célula puede describirse no sólo como
soosmótica con la solución en la célula, sino también
omo isotónica con ella. En cambio, si uno o más de
os solutos en contacto con la membrana pueden atra
esarla es evidente que el volumen del contenido ce
ular cambiará, alterando así el "tono" de la célula; en
ste caso las dos soluciones pueden ser isoosmóticas

Es posible que algunas sustancias usadas en
inyección dosificada causen hemólisis de eritro
hasta cuando sus concentraciones son tales que
ducen soluciones teóricamente isoosmóticas co
glóbulos, porque los solutos se difunden a trav
la membrana de aquellos. Por ejemplo, una solu
al 1,8% de urea tiene la misma presión osmótica
una solución al 0,9% de cloruro de sodio, pero la
mera produce hemólisis de eritrocitos; es evic
que la solución de urea no es isotónica con aque
Para determinar si una solución es o no isotónica
los eritrocitos es necesario determinar la conce
ción de soluto a la cual las células conservan su t
ño y forma normales. Un método simple para lo
lo es el de Setnikar y Temelcou,[9] que determinar
concentración de una solución a la cual los eritro
mantenían un volumen igual al ocupado en una
ción isotónica de cloruro de sodio; el volumen d
eritrocitos se determinó centrifugando suspensi
de ellos en diferentes soluciones con un tubo d
matócrito.

Disminución de la presión de vapor

Cuando un soluto no volátil se disuelve en un
vente líquido, la presión de vapor de éste se red
Esto puede describirse cualitativamente con facil
visualizando moléculas de solvente sobre la sup
cie de éste, que normalmente podrían escapar a
por, reemplazadas por moléculas de soluto que ti
poca o ninguna presión de vapor propia. Para
ciones ideales de no electrólitos la presión de v
de la solución sigue la ley de Raoult:

$$P_A = X_A P^\circ_A$$

donde P_A es la presión de vapor de la solución, P
la presión de vapor del solvente puro y X_A y X_A
fracción de moles del solvente. Esta relación ir
que la presión de vapor de la solución es propo
nal al número de moléculas de solvente de la
ción. Reorganizando la ecuación 15 da

$$\frac{P^\circ_A - P_A}{P^\circ_A} = (1-X_A)X_B$$

donde X_B es la fracción de moles del soluto.
ecuación indica que la reducción de presión de v
de la solución con respecto a la presión de vapo
solvente puro, lo que se llama simplemente *disn
ción relativa de la presión de vapor*, es igual
fracción molar del soluto. La disminución *abs*
de la presión de vapor de la solución se define p

$$P^\circ_A - P_A = X_B P^\circ_A$$

Ejemplo. Calcular la reducción de presión de vapo
presión de vapor a 20° de una solución que contiene 5(

Cuadro 16-4. *Presión osmótica de soluciones de sacarosa*

Conc. (g/L), C	*Vol en L en el que se disuelve 1 g de mol, V*[a]	*Presión en atmós P*	*P/C*	*PV*
10	34,2	0,65	0,065	22,2
20	17,1	1,27	0,064	21,7
45	7,60	2,91	0,065	22,1
93,75	3,65	6,23	0,067	22,7

[a] Estas cifras se obtuvieron calculando el volumen de solución en el que pueden disolverse 342 g (peso molecular) de sacarosa.

mero de moléculas en cada solución. Dicho de otro modo, las presiones osmóticas de dos soluciones no electrolíticas de la misma concentración molar son idénticas. Así, una solución que contiene 34,2 g de sucrosa (peso molecular 342) en 1.000 g de agua tiene la misma presión osmótica que una solución que contiene 18 g de dextrosa anhidra (peso molecular 180) en 1.000 g de agua. Estas soluciones son *isoosmóticas* entre sí porque tienen presiones osmóticas idénticas.

Un estudio de los resultados de las mediciones de presión osmótica de diferentes sustancias llevó al químico holandés Jacobus van't Hoff, en 1885, a sugerir que el soluto en una solución puede considerarse análogo a las moléculas de un gas, y que la presión osmótica es producida por el bombardeo de la membrana semipermeable por las moléculas de soluto. Según la teoría de van't Hoff, la presión osmótica de una solución es igual a la presión que la sustancia disuelta ejercería en estado gaseoso si ocupara un volumen igual al volumen de la solución. De esto se deduce que así como en los gases hay proporcionalidad entre presión y concentración de la sustancia disuelta. Esta proporcionalidad se ilustra bien por los valores de presión osmótica de soluciones de sacarosa a 0°, determinados por el conde de Berkeley y EGJ Hartley, que se muestran en el cuadro 16-4.

En la columna *PV* del cuadro 16-4 se muestra una confirmación cuantitativa, al menos para soluciones bastante diluidas, de la generalización demasiado simplificada aunque útil de van't Hoff, por medio de la constancia de los valores del producto *PV*. Recordemos que el producto de la presión y el volumen de un gas, a temperatura constante también es constante (ley de Boyle).

Van't Hoff también dedujo que la presión osmótica debe ser proporcional a la temperatura absoluta, como en la ley de gases de Charles, deducción confirmada por los experimentos de varios autores. De esto se deduce a su vez que la ecuación $PV = nRT$ es válida para soluciones diluidas de no electrólitos, así como una ecuación similar es válida para gases. No obstante, así como la ley de Boyle no se aplica en van't Hoff para no electrólitos no se aplica en soluciones concentradas.

Presión osmótica de electrólitos. Al presentar generalizaciones sobre presión osmótica de soluciones de no electrólitos dijimos que las presiones osmóticas de dos soluciones de la misma concentración molar son idénticas, pero esta generalización no es válida para las soluciones de electrólitos: ácidos, álcalis y sales (véase cap. 17).

Por ejemplo, se acepta que el cloruro de sodio se ioniza así:

$$NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$$

Es evidente que cada molécula de cloruro de sodio ionizada produce dos iones y, si el cloruro de sodio está completamente ionizado habrá el doble de partículas que si no estuviese ionizado en absoluto. Además, si cada ion tiene el mismo efecto sobre la presión osmótica que una molécula podría esperarse que la presión osmótica de la solución fuera el doble que la de una solución que contiene la misma concentración molar de sustancia no ionizante.

Para soluciones que dan más de dos iones, como por ejemplo:

$$K_2SO_4 \rightarrow 2K^+ + SO_4^{2-}$$

$$FeCl_3 \rightarrow Fe^{3+} + 3Cl^-$$

es de esperar que la disociación completa de las moléculas dé lugar a presiones osmóticas tres y cuatro veces, respectivamente, mayores que la presión de soluciones que contienen una cantidad equivalente de un soluto no ionizado. Según esto, la ecuación $PV = nRT$, que puede emplearse para calcular la presión osmótica de una solución diluida de un no electrólito, puede aplicarse también a soluciones *diluidas* de electrólitos si se cambia a $PV = inRT$, donde el valor de i se aproxima al número de iones producidos por la ionización de los electrólitos más fuertes citados en los ejemplos precedentes. Para electrólitos débiles, i representa el número de partículas, iones y moléculas juntos en la solución, dividido por el número de moléculas que estarían presentes si el soluto no ionizara. La evidencia experimental indica que en soluciones diluidas por lo menos las presiones osmóticas se acercan a los valores previstos, pero digamos que en soluciones más concentradas de electrólitos las desviaciones de esta simple teoría son considerables, debido a la atracción interiónica, la solvatación y otros factores.

Aspectos biológicos de la presión osmótica. En 1884 el botánico holandés Hugo de Vries hizo los primeros experimentos de presión osmótica en su estudio de la plasmólisis, término que se aplica a la contracción del contenido de células vegetales colocadas en soluciones de presión osmótica comparativamente alta. El fenómeno es producido por ósmosis

Aumentar la solubilidad, como el benzoato de sodio en la inyección de cafeína y benzoato de sodio.

Brindar comodidad al paciente, como las sustancias agregadas para hacer isotónica una solución.

Mejorar la estabilidad química de una solución, como lo hacen los antioxidantes, los gases inertes, los agentes quelantes y los buffers.

Proteger a un preparado del crecimiento microbiano. El término "preservador" se aplica a veces sólo a aquellas sustancias que impiden el crecimiento de microbios en un preparado. Sin embargo, ese uso limitado es incorrecto y es mejor usarlo para todas las sustancias que actúan para retardar o impedir la degradación química, física o biológica de un preparado.

Aunque las sustancias agregadas pueden impedir que ocurra cierta reacción, también pueden inducir otras. No sólo pueden producirse incompatibilidades visibles sino que además la hidrólisis, la formación de complejos, la oxidación y las reacciones invisibles pueden descomponer o inactivar de otro modo al agente terapéutico o a otras sustancias agregadas. Por ende, las sustancias agregadas deben seleccionarse con la debida consideración e investigación de sus efectos sobre la fórmula global.

Agentes antimicrobianos. La USP establece que es preciso agregar agentes antimicrobianos en concentración bacteriostática o fungistática a los preparados envasados en recipientes para multiples dosis. Estos agentes deben estar presentes en la concentración adecuada en el momento de usar el medicamento con el fin de evitar la multiplicación de microorganismos introducidos inadvertidamente en el preparado al retirar parte del contenido con una aguja y jeringa hipodérmica. La USP describe una prueba de *eficacia preservadora antimicrobiana* para determinar si una sustancia o combinación de sustancias inhibe adecuadamente el crecimiento de microorganismos en un producto parenteral. Como los antimicrobianos pueden tener toxicidad inherente para el paciente, la USP describe los límites de concentración para aquellos que se usan comúnmente en productos parenterales, a saber:

Nitrato fenilmercúrico y timerosal, 0,01%.
Cloruro de benzetonio y cloruro de benzalconio, 0,01 %.
Fenol o cresol, 0,5%.
Clorobutanol, 0,5%.

Los límites mencionados se usan rara vez con el nitrato fenilmercúrico, que se utiliza más frecuentemente en una concentración del 0,002%. También se usan con frecuencia el metil *p*-hidroxibenzoato al 0,18% y el propil *p*-hidroxibenzoato al 0,02%, en combinación, y el alcohol bencílico al 2%. En los preparados oleosos ninguno de los agentes antibacterianos usados comúnmente parece ser eficaz. Sin embargo, se ha informado que el hexilresorcinol al 0,5% y el benzoato fenilmercúrico al 0,1[illegible] cos han demostrado tener actividad antibacteriana, lo que elimina la necesidad de agregar agentes con dicha actividad.

Los agentes antimicrobianos deben ser estudiados con respecto a su compatibilidad con todos los otros componentes de la fórmula. Además, debe evaluarse su actividad dentro de la fórmula global. No es raro que un agente en particular sea eficaz en una fórmulación pero ineficaz en otra. Esto puede deberse al efecto de distintos componentes de la fórmula sobre la actividad o la disponibilidad biológica del compuesto; por ejemplo, la fijación y la inactivación de ésteres del ácido *p*-hidroxibenzoico por macromoléculas como la del Polisorbato 80 o la reducción del nitrato fenilmercúrico por residuos de sulfuro en los cierres de goma. Una reacción física hallada consiste en que a veces los agentes bacteriostáticos son eliminados de la solución por los cierres de goma.

Es de esperar que los envases de dosis única y los envases a granel para farmacias, que no contienen agentes antimicrobianos sean usados de inmediato después de abrirlos o se descarten. Los envases de dosis única de gran volumen pueden carecer de preservador antimicrobiano. Por lo tanto, hay que tener mucho cuidado al guardar esos productos después de abierto el recipiente para preparar una mezcla, sobre todo en el caso de aquellos que pueden promover el crecimiento de microorganismos como, por ejemplo, las soluciones para nutrición parenteral total (NPT). Aunque la refrigeración torna más lento el crecimiento de la mayoría de los microorganismos, no lo impide.

Buffers. Éstos se usan principalmente para estabilizar una solución contra la degradación química que puede producirse si el pH cambia apreciablemente. Los sistemas de buffers usados normalmente deben tener una capacidad buffer tan baja como sea posible con el fin de no perturbar de manera significativa los sistemas buffer del organismo cuando son inyectados. Asimismo, el espectro buffer y su efecto sobre la actividad del producto deben ser evaluados con mucho cuidado. Las sales de los ácidos empleadas usualmente como buffers son citratos, acetatos y fosfatos.

Antioxidantes. Los antioxidantes suelen ser necesarios para preservar productos debido a la facilidad con que se oxidan muchas drogas. El bisulfito de sodio al 0,1% es el que se usa con mayor frecuencia. Schroeter[8] ha revisado el uso de los sulfitos. En ocasiones también se emplean acetona bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio y tiourea. Se ha observado que en algunos casos la sal sódica del ácido etilendiaminotetraacético mejora la actividad de los antioxidantes, aparentemente por quelar iones metálicos que de otro modo catalizarían la reacción de oxidación.

El desplazamiento del aire (oxígeno) dentro y por encima de la solución, purgándolo con un gas inerte

A menudo este sistema se extiende para permitir también la esterilización in situ (EIS).[21]

Los tubos y espitas de goma y otras partes del mismo material pueden ser lavados en la forma descrita para los cierres de goma. El enjuague total de la tubería debe hacerse pasando API a través de ella. No obstante, debido a la naturaleza relativamente porosa de los compuestos de goma y a la dificultad para eliminar todos los vestigios de sustancias químicas provenientes de su uso previo, algunos consideran desaconsejable volver a utilizar la tubería de goma. Cuando se preparan tubos de goma para su esterilización en autoclave se los debe dejar húmedos.

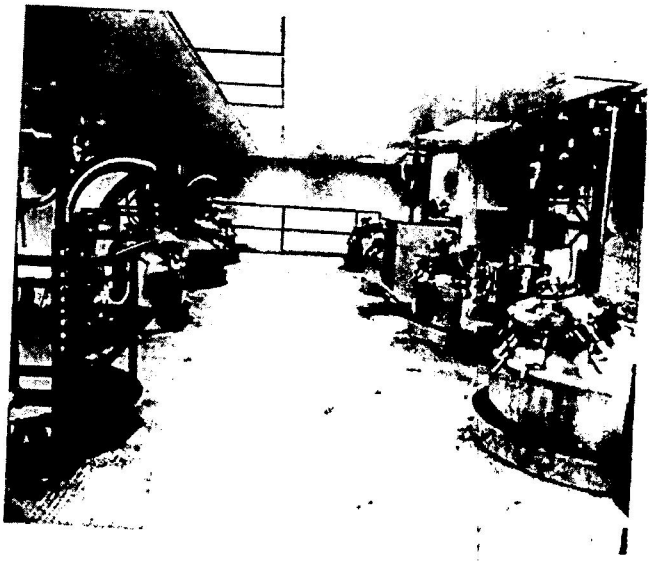


Fig. 87-17. Grandes tanques de acero inoxidable para preparación de productos; el acceso se encuentra a nivel del entrepiso (gentileza de Abbott).

Preparación del producto

Los principios básicos empleados para preparar el producto no difieren de los usados sistemáticamente por los farmacéuticos calificados. Sin embargo, algunos aspectos merecen ser destacados.

Primero se habrá desarrollado y archivado una fórmula maestra. Cada lote se prepara a partir de la fórmula madre y se confirma su exactitud. Toda medición de cantidades deberá realizarse con la mayor exactitud posible y será controlada por un segundo individuo calificado. Hoy en día es frecuente que los documentos de la fórmula sean generados por una computadora y que la medición de cantidades de ingredientes también sea controlada por computadora. Aunque la mayor parte de los preparados líquidos son dispensados por volumen, su preparación es por peso, ya que las pesadas pueden hacerse con más exactitud que la medición del volumen y no hay que tomar en cuenta la temperatura.

Es preciso que el equipo no esté tan húmedo como para diluir el producto o producir incompatibilidad física, como en el caso de los productos anhidros. El orden de mezclado de los ingredientes puede afectar significativamente el producto, en especial si se trabaja con grandes volúmenes, caso en el cual el logro de la homogeneidad requiere un considerable tiempo de mezclado. Por ejemplo el ajuste del pH por agregado de un ácido, aun cuando esté diluido, puede producir una reducción local excesiva en el pH del producto, de modo que se generan efectos adversos antes de que el ácido pueda ser dispersado por todo el volumen del producto.

Las dispersiones parenterales, incluidos los coloides, las emulsiones y las suspensiones, plantean problemas particulares. Las emulsiones parenterales han sido revisadas por Singh y Ravin.[22] Aparte de los problemas relacionados con el logro y el mantenimiento de la reducción correcta en el tamaño de las partículas bajo condiciones de asepsia, la dispersión tiene que ser mantenida en un estado de suspensión uniforme durante las operaciones de preparación, transferencia y subdivisión.

La formulación de un producto estable es de importancia fundamental. Algunos aspectos de esta ma han sido mencionados en el comentario sobre los componentes del producto. Debido a los límites de este texto no es posible encarar una discusión exhaustiva, pero se ofrece más información en el capítulo 83. No obstante, es preciso mencionar que la esterilización térmica de los productos parenterales aumenta la posibilidad de reacciones químicas. Esas reacciones pueden progresar hasta completarse durante el período de temperatura elevada en la autoclave o iniciarse en esa oportunidad y continuar durante el almacenamiento ulterior. La seguridad de obtener la estabilidad del producto requiere un alto grado de conocimiento farmacéutico y mucha responsabilidad.

Filtración

Una vez que un producto ha sido mezclado se lo debe filtrar como solución. El objetivo primario de la filtración consiste en clarificar una solución. El alto grado de clarificación se denomina "pulido" de la solución. Este término se usa cuando se elimina material particulado de hasta aproximadamente 2 µm. Un paso ulterior, la remoción de partículas menores de 0,2 µm, también eliminaría microorganismos y efectivizaría la esterilización "en frío." Una solución con alto grado de transparencia da la impresión de alta calidad y pureza, características deseables en una solución parenteral.

Los filtros están concebidos para funcionar por uno de los siguientes mecanismos o, lo que es más común, por una combinación de ellos: 1) tamizado, 2) atrapamiento o impactación y 3) atracción electrostática. Cuando un filtro retiene partículas por tamizado, éstas quedan en la superficie del filtro. El atrapamiento se produce cuando una partícula, de tamaño inferior a las dimensiones del pasaje (por

72

~~75~~

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

375
2005-04-03

2020
Bogotá, D.C., Febrero 23 de 2005

Doctora
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación No.	00 022 431
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	
	Folios	0 12258

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el capítulo descriptivo comprendido en los folios 5 a 13 y el capítulo reivindicatorio del folio 14 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 a 2 se refieren a una solución acuosa de EM-12 disuelto en una solución isotónica de glucosa y pH menor o igual a 5.5.

La reivindicación 3 se refiere a un procedimiento para preparar una solución de la reivindicación 1 caracterizado porque se disuelve EM-12 en una solución isotónica de glucosa y pH 4 a 5. Puede aplicarse ultrasonido y filtración aséptica.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar una solución acuosa de EM-12 adecuada para aplicación parenteral.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una solución acuosa de EM-12 disuelto en una solución isotónica de glucosa y pH menor o igual a 5.5.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/445 // 31/475 // 9/08 // 47/26.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Alemania DE 19914621.7 del 31 de marzo de 1999, con respecto a la cual la fecha de

presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al publico por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el articulo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 31 de marzo de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO 94 20085	Métodos y composiciones para inhibir la angiogénesis	Sep 15, 1994
D2	EP 0 908 176	Aplicación intravenosa de talidomida y terapia inmunológica	Abr 14, 1999
D3	WO 95 17154	Uso de talidomida para tratar desórdenes neurocognitivos	Jun 29, 1995
D4	Libro (*)	Farmacia Remington	1995

(*) GENNARO, Alfonso R. "Remington Farmacia". 19 ava. ed. Editorial Médica Panamericana.

4. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que "*Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".*

En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 a 2 se refieren a una solución acuosa de EM-12 disuelto en una solución isotónica de glucosa y pH menor o igual a 5.5.

La reivindicación 3 se refiere a un procedimiento para preparar una solución de la reivindicación 1 caracterizado porque se disuelve EM-12 en una solución isotónica de glucosa y pH 4 a 5. Puede aplicarse ultrasonido y filtración aséptica.

D1 enseña Talidomida, EM-12, sus derivados y las formulaciones farmacéuticas de ellos, entre ellas para ser administradas en forma parenteral (intravenosa, subcutánea ó intramuscular) las cuales son soluciones para inyección estériles, las cuales pueden contener antioxidantes, buffers, basteriostáticos y solutos; ó son liofilizados y se presentan en ampolletas ó viales.

D2 enseña solución de talidomida al 0.2 mg/ml.

D3 enseña composiciones farmacéuticas que contiene talidomida y un portador inerte farmacéuticamente aceptable.

D4 enseña en las pág 300, 301, 2345 y 2361 que las soluciones para inyectar deben ser isotónicas, para lo cual deben elaborarse con la cantidad de electrolitos (NaCl, glucosa) que las hacen isotónicas con los eritrocitos. Menciona que deben tener un buffer que no perturbe al organismo cuando se inyecta. Y enseña que la filtración es una etapa normalmente realizada dentro del proceso de elaboración de inyectables.

Comparando el objeto de la solicitud: una solución acuosa de EM-12 disuelto en una solución isotónica de glucosa y pH menor o igual a 5.5; con el estado de la técnica: D1 que enseña Talidomida, EM-12, sus derivados y las formulaciones farmacéuticas de ellos, entre ellas para ser administradas en forma parenteral (intravenosa, subcutánea ó intramuscular) las cuales son soluciones para inyección estériles, las cuales pueden contener antioxidantes, buffers, basteriostáticos y solutos; ó son liofilizados y se presentan en ampolletas ó viales; D2 que enseña solución de Talidomida al 0.2 mg/ml; D3 que enseña composiciones farmacéuticas que contiene Talidomida y un portador inerte farmacéuticamente aceptable; y D4 que enseña que las soluciones para inyectar deben ser isotónicas, para lo cual deben elaborarse con la cantidad de electrolitos (NaCl, glucosa), deben tener un buffer y ser filtradas durante el proceso de elaboración; se observa que las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, así que estas son obvias y evidentes para una persona versada en la materia.

Se observa que la combinación de tan solo dos de estas anterioridades: D1, D2 ó D3 que enseñan soluciones para inyección de Talidomida y EM-12 con D4 que enseña que las soluciones para inyectar deben ser isotónicas (por adición de NaCl, glucosa), deben tener un buffer y ser filtradas durante el proceso de elaboración; sugiere la solución acuosa de EM-12 disuelto en una solución isotónica de glucosa y pH menor o igual a 5.5, que es objeto de esta solicitud. Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a la composición, así que esta es obvia y evidente para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) la conformación de las composiciones de esta solicitud, a partir de las anterioridades, es evidente para una persona conocedora de la materia; porque siendo bien conocidas la

talidomida y EM-12 y sus soluciones para aplicación parenteral y las condiciones de isotonicidad, esterilidad y pH requeridas por estas, para una persona conocedora de la materia era evidente el elaborar las composiciones de esta solicitud de manera similar, teniendo en cuenta estas condiciones; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial a las composiciones, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban la talidomida y EM-12 y sus soluciones para aplicación parenteral y las condiciones de isotonicidad, esterilidad y pH requeridas por estas, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era es la necesidad de proporcionar una solución acuosa de EM-12 adecuada para aplicación parenteral y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona una solución acuosa de EM-12 disuelto en una solución isotónica de glucosa y pH menor o igual a 5.5. tal como se enseña en D1 a D4; esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

Comparando el objeto de la reivindicación 3 que se refiere a un procedimiento para preparar una solución de la reivindicación 1 caracterizado porque se disuelve EM-12 en una solución isotónica de glucosa y pH 4 a 5 y puede aplicarse ultrasonido y filtración aséptica, se observa que aplicando las enseñanzas de D1, D2, ó D3 con D4 que enseña que las soluciones para inyectar deben ser isotónicas (por adición de NaCl, glucosa), deben tener un buffer y ser filtradas durante el proceso de elaboración, una persona conocedora de la materia realiza fácilmente el procedimiento para preparar la solución inyectable caracterizado porque se disuelve el compuesto activo (EM-12) en una solución isotónica de glucosa y pH 4 a 5 y puede aplicarse ultrasonido y filtración aséptica. De manera que el objeto de la reivindicación 3 de esta solicitud no tiene **nivel inventivo**, porque es obvio y evidente para una persona versada en la materia.

De manera que el objeto de la reivindicación 3 de esta solicitud no tiene **nivel inventivo**, porque es obvio y evidente para una persona versada en la materia.

5. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 94 20085	1 a 3	Nivel Inventivo
D2	EP 0 908 176	1 a 3	Nivel Inventivo
D3	WO 95 17154	1 a 3	Nivel Inventivo
D4	Libro	1 a 3	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 03 MAR. 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 300	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

77

RADICACIÓN: **0-22431** EDICTO No. **8231**

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución** No. **14552** de **24-JUN-2005**. Que el contenido de la parte resolutiva es como sigue: El Superintendente de Industria y Comercio.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a "SOLUCION ACUOSA ESTABLE DE EM 12, Y PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE DICHA SOLUCION".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte., o a quien haga sus veces, en su calidad de apoderada de Grunenthal GmbH., entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición interpuesto ante el Superintendente de Industria y Comercio, al momento de la notificación o dentro de los 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CUMPLASE
Dada en Bogotá, D.C., a los 24 JUN. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,

JAIME RUBIO ESCOBAR

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc **13-JUL-2005** Este edicto se desfija hoy **27-JUL-2005** a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. **8231**