



Organización GSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

00-22431

54. TITULO " SOLUCION ACUOSA ESTABLE DE EM 12, Y PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
DICHA SOLUCION."

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 31 / 445
// 31 / 475

71. SOLICITANTE

GRUNENTHAL
GRUNENTHAL GmbH

DOMICILIO

Aachen, ALEMANIA

74. APODERADO

JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.#10.784
CODIGO 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

29 MAR. 2000

SS



DATOS DEL SOLICITANTE

GRUNENTHAL

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social GRUNENTHAL GMBH sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes Alemania

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica) JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio ALEMANIA

Departamento o Estado

Dirección Zieglerstrasse 6 D-52078, Aachen, Alemania

Ciudad Aachen Teléfono 009 598 2 402 4002

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio Calle 72 No. 5-83 Piso 6°

Ciudad Santafé de Bogotá Teléfono 326 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es) Dr. Tieno Germann y Heinrich Kugelman

Identificación Forensberger Strasse 16 D-52134 Herzogenrath, Almenia y Blücherplatz 7 D-

Dirección 52068 Aachen, Almenia, Ambos residentes en Alemania

Ciudad Herzogenrath y Aachen Teléfono 009 598 2 402 4002

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención " SOLUCION ACUOSA ESTABLE DE EM 12, Y PROCEDIMIENTO DE

PREPARACION DE DICHA SOLUCIION

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País DE (32) Fecha 31-03-99 (31)No. Solicitud 19914621.7

Para Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/445 // 31/475 // 9/08

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Solución acuosa de EM 12 adecuada para la aplicación parenteral, particularmente para aplicación intravenosa de EM 12 para la terapia de enfermedades inmunológicas o hematológico-oncológicas, y procedimiento para la preparación de esta solución de EM 12.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C. 18.684 ☒
- Recibo de la tasa respectiva \$ 608.000,00 ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina: ☐
- Copia dela primera solicitud ☐
- Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista: ☐
- Copia certificada de la primera solicitud: ☐
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción Simple ☐
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☐
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms ☐
- Otros Documentos ☐
- Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería ☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA

C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00022431 00000000

Folios: 16

Fecha (AMD): 2000-03-29 15:39:40

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 18,836
FECHA : MARZO 21 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	958611	7,481,400.00

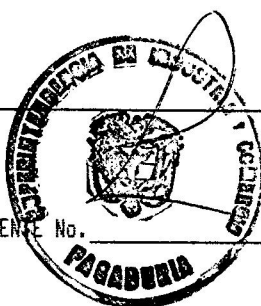
***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

GON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

- a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

- b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

- c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico**, con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

4

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLORED A CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLORED A y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o GUSTAVO TAMAYO , para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 18.684. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



JOSE ANTONIO LLORED A

T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

SOLUCION ACUOSA ESTABLE DE EM 12, Y PROCEDIMIENTO DE
PREPARACION DE DICHA SOLUCIION

Solución acuosa de EM 12 adecuada para la aplicación parenteral, particularmente para aplicación intravenosa de EM 12 para la terapia de enfermedades inmunológicas o hematológico-oncológicas, y procedimiento para la preparación de esta solución de EM 12.

La invención se refiere a una forma de aplicación parenteral del derivado de talidomida EM 12 así como a un procedimiento para su preparación.

Esta forma de aplicación puede ser utilizada para la terapia de enfermedades inflamatorias y hematológico-oncológicas.

El exceso de la formación de la citocina proinflamatoria TNF- α (Factor necrosante de tumores) y de interleucina (IL)-12 por células fagocitarias (por ejemplo monocitos) desempeña un papel central en la patogénesis de diversas enfermedades inflamatorias (Trinchieri 1995, Ann.Rev.Immunol. 13: 251).

La iniciación de la terapia de estas enfermedades consiste en la supresión dirigida de la formación de estas citocinas proinflamatorias por la administración de sustancias activas inmunomoduladoras como por ejemplo dexametasona o talidomida, o del derivado de talidomida EM 12. Mientras que los corticoides como la dexametasona se encuentran en forma inyectable, esto no era el caso para el derivado inmunomodulatorio EM 12. Para la talidomida se propuso en DE 197 43 968.3 una forma de aplicación parenteral.

La talidomida ha resultado excelente para el tratamiento de estomatitis aftosa severa en comparación con los inmunosupresores clásicos. Otros ejemplos de enfermedades en los cuales la talidomida tenía buena eficacia pero sin producir una inmunosupresión general son el lupus eritematoso cutáneo, piodermia gangrenosa y úlceras urogenitales en el caso de

enfermedad de Behcet, así como ulceraciones en el caso de pacientes infectados con HIV que no pueden distinguirse histológicamente de úlceras aftosas y en las cuales, a diferencia de la generalidad de las lesiones mucocutáneas asociadas con HIV no pueden demostrarse orígenes microbianos. Estas lesiones, que en parte también pueden tener el tamaño de aftas mayores, a diferencia de la estomatitis aftosa pueden producirse en todo el tracto digestivo y en el caso de localización en la faringe o el esófago y debido a los dolores que originan pueden dificultar la ingestión de alimentos y también la ingestión oral de medicamentos.

Para el caso de severas úlceras faríngeas o esofágicas en las cuales está dificultada cuando no imposibilitada la ingestión oral y para casos de patología asociada con HIV, en donde severos síntomas diarreicos no permiten asegurar la eficacia de la ingestión oral, es necesaria la administración de la sustancia activa por vía parenteral. Sin embargo, la escasa solubilidad en agua de la talidomida (Arch. Pharm. 321, 371 (1988)) contrarresta la aplicación parenteral de estas sustancias activas. Por lo tanto no existe carencia de ensayos para desarrollar formas de aplicación hidrosolubles.

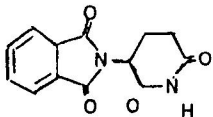
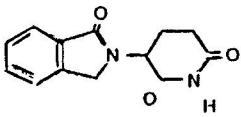
En DE 42 11 812 se proponen derivados hidrosolubles de talidomida que, en comparación con la talidomida, tienen una hidrosolubilidad notablemente mayor y que son adecuados para la aplicación parenteral.

Además, para la aplicación parenteral se han propuesto profármacos de talidomida que pueden aplicarse disueltas en agua en el intervalo de pH fisiológico y que son toxicológicamente inocuos (DE 196 13 976). Sin embargo, el inconveniente de ambos tipos de estas sustancias es que su preparación es más costosa que la preparación de talidomida.

Como el derivado del talidomida EM 12 en lo que respecta a su solubilidad en medio acuoso y su tendencia a hidrólisis espontánea tiene similares propiedades desfavorables que la talidomida, la finalidad de la presente invención consistía en desarrollar una forma de aplicación hidrosoluble para este derivado de talidomida que tiene efecto inmunomodulatorio. Además, la forma de aplicación a desarrollar debe ser estable en solución acuosa y en función de sus propiedades físico-químicas no fisiológicas, no debe producir efectos toxicológicos.

Se ha verificado que la preparación de soluciones acuosas no es practicable por la tendencia de EM 12 a la hidrólisis espontánea. Sin embargo, si el pH de las soluciones acuosas es del orden de 5,5 o menor, no se produce hidrólisis.

Tabla 1. Estructura de las sustancias talidomida y EM 12

Sustancia	Estructura	Nombre
Talidomida		2-(2,6-dioxo- piperidin-3-il) - isoindol-1,3-diona
EM 12		3-(1-oxo-1,3- dihidro-isoindol-2- il) -piperidin-2,6- diona

En consecuencia el objeto de la invención es una solución de EM 12 adecuada para la aplicación parenteral, consistiendo una solución acuosa de pH 5,5 o menor y que contiene glucosa como componente. Conforme a la invención EM 12 está disuelto como racemato o en forma de uno de sus enantiómeros en solución isotónica de glucosa. Estas soluciones pueden ser utilizadas para la aplicación parenteral, particularmente para aplicación intravenosa.

Como formas de aplicación inyectables de EM 12 pueden utilizarse aquellas que tienen una concentración de sustancia activa de al menos 0,2 mg/ml.

Otro objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de soluciones acuosas de EM-12. Para ello EM 12 se agrega a una solución isotónica de glucosa de pH 4 a 5 y esta

mezcla se agita hasta la disolución total de EM 12 y/o para el acortamiento del tiempo de preparación, se somete a ultrasonido y se filtra bajo condiciones asépticas.

La forma de aplicación según la presente invención es toxicológicamente inocua, tanto con inyección rápida como también con infusión lenta (10 ml/min).

Los medicamentos según la presente invención contienen glucosa además de EM 12. Eventualmente pueden agregarse otros excipientes a la solución de EM 12. La elección de otros excipientes depende de las cantidades a utilizar y de la forma de aplicación exacta del medicamento.

La cantidad de sustancia activa que debe administrarse al paciente depende del peso del paciente, del tipo de aplicación parenteral, la indicación y la severidad de la enfermedad, y generalmente se encuentra entre 0,1 y 1 mg/kg.

Las soluciones parenterales de EM 12 así como también las soluciones de talidomida pueden ser utilizadas para la terapia de enfermedades en las cuales el exceso de producción de TNF- α e IL-12 es responsable de la patenogénesis (entre otras enfermedades del tracto digestivo, de la piel, mucosas, vasos y enfermedades de autoinmunidad) y además debido a su efecto anti-angiogénico también para la terapéutica de enfermedades hematológicas y otras enfermedades oncológicas.

Entre las enfermedades del tipo arriba mencionadas se encuentran inflamaciones de la piel (por ejemplo dermatitis

atópica, psoriasis, eczemas), inflamaciones de las vías respiratorias (por ejemplo, bronquitis, neumonía, asma bronquial, ARDS (síndrome de enfermedad respiratoria en adultos), sarcoidosis, silicosis/fibrosis, enfermedades del tracto gastrointestinal, (por ejemplo úlcera gastroduodenal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerante), y además enfermedades tales como hepatitis, pancreatitis, apendicitis, peritonitis, nefritis, aftosis, conjuntivitis, queratitis, uveítis, rinitis.

Las enfermedades de autoinmunidad comprenden, por ejemplo, enfermedades del género artrítico, (por ejemplo artritis reumatoidea, enfermedades asociadas con HLA-B27) además esclerosis múltiple, diabetes juvenil o lupus eritematoso.

Otras indicaciones son sepsis, meningitis bacterial, caquexia, reacciones de rechazo de trasplantes, reacciones de injerto frente a huésped, así como síndrome de reperfusión y aterosclerosis.

Además las indicaciones comprenden enfermedades hematológicas tales como mieloma múltiple y leucemias, así como otras enfermedades oncológicas, como glioblastoma, carcinoma prostático así como carcinoma mamario.

Ejemplo

Para la preparación de soluciones de infusión en una concentración de 200 µg/ml se introdujeron 70 mg de EM 12 racémico en 350 ml de una solución de glucosa al 5% para infusiones (pH 4 a 5) en un frasco de infusión de vidrio. La

mezcla se agitó intensamente y se trató durante 15 minutos con ultrasonido. Como la concentración de EM 12 disuelto que puede lograrse depende de la intensidad de la agitación y del tratamiento con ultrasonido, ambas técnicas fueron repetidas hasta la disolución total. La temperatura en el baño ultrasónico era, como máximo, 33°C. La solución fue filtrada bajo condiciones asépticas a través de un filtro estéril Millex GS con tamaño de poros 0,22 µm (Millipore S.A., Molsheim, Francia) o un frasco de infusión estéril de vidrio. La solución fue almacenada a temperatura ambiente.

El pH de la solución terminada era de 5,5.

Prueba de estabilidad

En un término de 2 semanas se extrajeron varias veces muestras para análisis de la solución. Después de 2 semanas el EM 12 aún conservaba su total eficacia biológica.

Prueba del efecto inmunomodulador

Para el ensayo del efecto inmunomodulador de las soluciones preparadas se aislaron monocitos humanos de células mononucleares sanguíneas periféricas y se activaron con lipopolisacárido bacterial (LPS). La concentración de TNF-α e IL-12 en los sobrenadantes del cultivo celular se determinaron mediante Sandwich-ELISA (Biosource Europe, Fleurus, Bélgica).

Tabla 2:

Influencia de soluciones de EM 12 preparadas según el

ejemplo anterior sobre la producción de TNF- α e IL-12 por monocitos activados con LPS.

	1		EM 12 10 Φ g/ml		EM 12 2 Φ g/ml	
	pg/ml	%Inh*	pg/ml	%Inh*	pg/ml	%Inh*
TNF- α	23678	0	9548	61	9915	60
IL-12	2534	0	464	79	528	74

* %Inh. = % Inhibición de la producción de TNF- α o IL-12 del control sin inhibidores.

REIVINDICACIONES

1.- Solución acuosa estable de EM 12, para administración parenteral, CARACTERIZADA porque contiene EM 12 disuelto en solución isotónica de glucosa, siendo el pH de la solución igual o menor de 5,5.

2.- Solución acuosa estable según la reivindicación 1, CARACTERIZADA porque tiene una concentración de sustancia activa de al menos 0,2 mg/ml.

3.- Procedimiento de preparación de una solución acuosa estable según la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque EM 12 se introduce en una solución isotónica de glucosa de pH 4 a 5 y esta mezcla se agita hasta disolución total y/o, para el acortamiento del tiempo de preparación, se somete a ultrasonido y se filtra bajo condiciones asépticas.



15

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA**REQUISITOS MINIMOS PARA AD**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Folios: 16

Radicacion : 00022431 00000000

Fecha (AMD): 2000-03-29 15:39:40

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []**MODELO DE UTILIDAD []**

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones []
- Resumen []
- Comprobante de Pago []

COMPLETA []

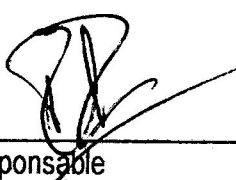
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-022431

Fecha: 30 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 18 de septiembre de 1998,
del folio 100.684 al folio 100.245 del
libro de Protocolo N° 348, obra el poder
N° 18.684 conferido por GRUNENTHAL
GmbH

domiciliado(a) en Aachen - Alemania

al doctor JOSE LLOREDA CAMACHO y/o JOSE
ANTONIO LLOREDA y/o AURA DUEÑAS RODRIGUEZ y/o
GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado_____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-04-30

EXPEDIENTE 00-022431

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- | | | |
|--|--|---|
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94). |
| SI ☒ | NO ☐ | NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000). |
| SI ☒ | NO ☐ | EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de París. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional. |
| SI ☐ | NO ☒ | NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.). |
| SI ☐ | NO ☒ | CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS |

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- | | | |
|-----------------------------|--|--|
| SI ☐ | NO ☒ | Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto, |
| SI ☐ | NO ☒ | Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente. |

Santafé de Bogotá, D.C., 30 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002