

Señora Jefe,

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-112812- -00007-0000

Fecha: 2008-05-28 17:25:32 Dep. 2020 NUECREACIONE
No. 11 PATENTILYI No. 379 FASENACIONALII
No. 441 RESPUESTA RQW Folios: 11

Referencia : Expediente N° 04-112812

Asunto : Respuesta al Oficio 16812 del 28 de diciembre de 2007 a la solicitud de patente titulada "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ARSENITO PARA EL TRATAMIENTO DE MAILGNIDAD".

MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO, abogado con tarjeta profesional N° 74.555 del consejo superior de la judicatura, en mi condición de apoderada de la sociedad *Korea Microbiological Laboratories*, solicitante dentro del proceso de la referencia, atentamente manifiesto que estando dentro del término de ley y por orden expresa de mi representada, como resultado del examen de fondo realizado con fundamento al artículo 45 de la decisión 486 de la CAN, me permito presentar respuesta al Oficio de la referencia, bajo los siguientes términos.

1. CLARIDAD DE LA SOLICITUD.

1.1. En materia de claridad de descripción de la solicitud, el Señor Examinador con base en el artículo 28 de la nombrada Decisión 486 de la CAN, advierte que al revisar el capítulo descriptivo en ninguna parte se muestra la composición farmacéutica que se reivindica. Sobre esta apreciación me permito remito al señor examinador a la página 1 de la descripción al final del párrafo 5, se indica que la composición de la invención comprende "*dicha composición comprende una sal de meta-arsenito (AsO_2) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable*". No obstante y con el ánimo de atender la sugerencia del señor examinador y especificar más a fondo la invención sin ampliarla conforme a la norma, presentamos un nuevo liego descriptivo que incluye clara y precisamente la materia reivindica en la presente invención.

1.2. En materia del capítulo reivindicatorio, el señor Examinador se refiere a que las reivindicaciones no están debidamente sustentadas y que algunas cláusulas se refieren al uso o al método terapéutico y que estos no son objeto de protección en Colombia.

Para tal efecto y con el ánimo de subsanar dichos requerimientos, nos permitimos presentar acompañada de la nueva descripción, un nuevo pliego reivindicatorio que precise aún más la materia sobre la cual busca protección, de manera coherente con la materia definida en el capítulo descriptivo y las observaciones realizadas.

- 1.3. Adicionalmente, cabe reiterar que los nuevos pliegos descriptivo y reivindicatorio anexo a la presente, no implica una adición a la invención inicialmente propuesta, sino que hace referencia a las indicaciones del señor examinador con el fin de precisar y aclarar la invención.

2. DETERMINACIÓN DEL ESTADO DE LA TÉCNICA.

- 2.1 El señor examinador hace referencia a que los documentos (D1) WO09918798 y (D2) EP0804928 afectan la novedad de la presente solicitud.
- 2.2 Sobre dichos términos, nos permitimos precisar que la presente invención se refiere a un compuesto cuyo activo es un meta-arsenito de sodio. Por el contrario, el documento D1 se refiere es a un compuesto que incluye un activo de arsénico trióxido para tratar una diversa variedad de cáncer. Este documento referenciado por el señor examinador, aún cuando hace parte del estado del arte, no compromete la presente invención toda vez que el activo es un derivado distinto.
- 2.3 Este documento D1, lo que define y centra su invención es a compuestos arsénicos tal como el arsénico trióxido que pueden ser usados para tratar el cáncer de varios orígenes. A la luz de la literatura científica, se ha encontrado que el arsénico trióxido es efectivo como agente quimioterapéutico en el tratamiento de cáncer, tal como la leucemia promielocítica.
- 2.4 Adicionalmente, el problema resuelto en este documento D1 difiere sustancialmente del problema a resolver en la presente invención toda vez que esta provee es un compuesto apto para tumores sólidos y bajo los parámetros de la solución propuesta no presenta relación de toxicidad. Con este documento anterior D1, no es tampoco posible tomar deducciones respecto a que todos los arsénicos son útiles para el tratamiento del cáncer. De hecho también es sabido que estos tratamientos son impredecibles y

algunos tienen actividad toxica tal como el melarsorpol o son inefectivos tales como el ácido cacodílico combinado con una sal de arsénico.

2.5 Como tal, la presente invención revela una composición con una actividad que antes no ha sido revelada o que como tal pueda ser predecible. Por lo tanto no es posible deducir que o que todos los arsénicos son útiles en el tratamiento de cáncer o que el compuesto de D1 que comprende arsénico trióxido tiene los mismos efectos y es similar al compuesto de la presente invención que comprende meta-arsenito de sodio para tratar tumores sólidos, tal como lo evidencia la presente solicitud.

2.6 Por otro lado, el invento relacionado con la patente D2, se refiere es al uso de meta-arsenito de potasio. Reiteramos, que la presente invención se refiere es a un compuesto que comprende un activo de meta-arsenito de sodio para tratar tumores sólidos. De hecho, con base en la presente invención se ha descubierto que el activo de meta-arsenito de sodio comprende una actividad ampliada en tumores sólidos frente al meta-arsenito de potasio. Adicionalmente, son activos distintos, por lo que no es conveniente entrar a comparar la composición de presente invención con este activo, dado que son químicamente distintos.

2.7 Por lo tanto, atendiendo a que estos documentos D1 y D2 simplemente hacen referencia al estado del arte a la fecha pero no aportan una composición que incluya el mismo activo, no afectan la novedad de la presente invención.

3. FUNDAMENTO DE DERECHO

Fundamento esta observación en las normas legales siguientes:

- 2.1. Numeral 1 del artículo 586 del Código de Comercio.
- 2.2. Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena.
- 3.3. En las demás normas concordantes.

5. ANEXOS

Para los efectos correspondientes anexo al presente escrito los siguientes documentos:

- NUEVO CAPÍTULO REIVINDICATORIO.
- NUEVO CAPITULO DESCRIPTIVO.

6. NOTIFICACIONES

Para efectos de notificaciones que por disposición del artículo 50 del Decreto 01 de 1984 debe hacer su Despacho, informo que mi representada y la suscrita recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mis oficinas situadas en la Calle 67 No. 7 – 35 de esta ciudad de Bogotá.

Señor Superintendente,


MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO
c.c. 80.421.942 DE Usaquén
T.P. 74.555 del C. S de la J

PATENTE DE INVENCION

TÍTULO: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ARSENITO PARA EL TRATAMIENTO DE MALIGNIDAD.

RESUMEN CON EL OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

El presente invento consiste en una composición farmacéutica que contiene arsénico para el tratamiento de una malignidad. El objeto principal de la presente invención es el proveer una composición farmacéutica que comprende una sal de meta-arsenito y un auxiliar farmacéuticamente aceptable; particularmente donde dicha sal es metalo alcalina tal como una sal de sodio para conformar un activo de de meta-arsenito de sodio, apta para usarse en terapias contra el cáncer, que permita el tratamiento de tumores sólidos del grupo que consiste en tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor ovárico, tumor prostático, y tumor renal.

~~104~~
104

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

ARTE PREVIO DE LA INVENCION

El presente invento consiste en una composición farmacéutica que contiene arsénico para el tratamiento de una malignidad.

Las composiciones farmacéuticas que contienen arsénico son conocidas para terapias contra el cáncer. Por ejemplo, el artículo de Waxman S. et al (The Oncologist 6 (supl. 2), pp. 3-10 (2001)) describe arsénico bisulfuro, arsénico trisulfuro y arsénico trióxido.

Debido a su toxicidad inherente, y al advenimiento de buenas alternativas, se ha mantenido un bajo interés en los componentes con arsénico.

OBJETO DE LA INVENCION.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es mejorar las eficiencias del arte previo. Más particularmente, un objeto principal de la presente invención es proveer una composición farmacéutica apta para usarse en terapias contra el cáncer, que permita el tratamiento de tumores sólidos, donde dicha composición incluye una sal de meta-arsenito y un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Otro objeto no menos importante es que la composición farmacéutica puede usarse como tratamiento de dichos tumores sólidos para los cuales actualmente no existe tratamiento, o como tratamiento alternativo o suplementario para dichos tumores sólidos.

Las características novedosas que se consideran como fundamento de la invención son expuestas en particular en las reivindicaciones adjuntas y las ventajas adicionales del mismo, se entenderán mejor sobre la descripción detallada siguiente con las modalidades preferidas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El presente invento consiste en una composición farmacéutica que contiene arsénico para el tratamiento de una malignidad.

El objeto principal de la presente invención es el proveer una composición farmacéutica que comprende una sal de meta-arsenito y un auxiliar farmacéuticamente aceptable; particularmente donde dicha sal es metalo alcalina tal como una sal de sodio para conformar un activo de de meta-arsenito de sodio, apta para usarse en terapias contra el cáncer, que permita el tratamiento de tumores sólidos del grupo que consiste en tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor ovárico, tumor prostático, y tumor renal.

Con este fin, la composición farmacéutica de acuerdo al presente invento se caracteriza por ser una composición farmacéutica para el tratamiento de una malignidad sólida del grupo que consiste en tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor ovárico, tumor prostático, y tumor renal, dicha composición comprende una sal de meta-arsenito y un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

Se ha encontrado que los tipos de tumor especificados son sorprendentemente sensibles a la sal de meta-arsenito. En la sal el contra-ion del meta-arsenito puede ser cualquier contra-ion farmacéuticamente aceptable.

En el artículo de Waxman, se hace una mención a un artículo de Tarnowski G.S. et al (Cancer Research, 26(2), pp. 181-206 1996)) en el que 8 tipos de tumores

fueron investigados con 14 distintos químicos anti-tumor. El arsenito de potasio afectó solamente el crecimiento de ascitis del tumor de Ehrlich. Con respecto a este tipo de tumor, se resalta que es más sensitivo en ascitis que en forma sólida. Esto enfatiza el sorprendente descubrimiento del presente invento.

De acuerdo a una incorporación preferente, la sal es una sal metalo alcalina o terro-alcalina. De acuerdo a otras incorporaciones mayormente preferentes, la sal metalo alcalina es una sal de potasio o sodio.

Dichas sales son fácilmente solubles y fácilmente disponibles para ejercer su efecto anti-tumórico.

El invento esta encaminado para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una malignidad sólida escogida entre el grupo consistente de tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor ovárico, tumor prostático y tumor renal.

Se ha encontrado que las malignidades sólidas que pertenezcan al grupo que consista de tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor ovárico y tumor renal son particularmente sensibles.

Finalmente, la composición de la invención está dirigida al tratamiento para individuos que sufren de una malignidad sólida del grupo que consista de tumor de colon, tumor gástrico, tumor mamario, tumor ovárico, tumor prostático y tumor renal, con una dosis farmacéuticamente efectiva de una sal de meta-arsenito.

Así las cosas, el presente invento será ahora ilustrado con referencia al siguiente ejemplo no-limitante.

EJEMPLO

Varias células tumor humano fueron cultivadas a 37°C en una atmósfera humidificada (95% aire, 5% CO₂) en cultivos de monocapa en un medio RPMI 1640 con fenol rojo (Life Technologies, Karlsruhe, Alemania) suplementado con 10% de suero fetal de ternero. Las células fueron tripsinadas y mantenidas semanalmente.

Prueba de citotoxicidad

Un ensayo modificado de propidio yoduro (propidium iodide) (basado en W.A. Dengler et. SI, Anti-Cancer Drugs, 6, pp.522-532 (1995)) fue utilizado para examinar la actividad antiproliferativa de los compuestos de estudio. Brevemente, las células serían cosechadas en etapas exponenciales de cultivo creciendo en medios de RPMI 1640 suplementados con 10% de suero fetal de ternero mediante tripsinización, contadas y colocadas en 96 platos microtier planos (140 µl suspensión celular, 8×10^4 células/ml). Después de una recuperación de 24 horas, para permitir a las células reanudar su crecimiento exponencial, 10 µl medio de cultivo (6 fuentes de control por plato) o medios de cultivo que contienen la droga de ensayo fueron añadidos a las fuentes. Cada concentración de la droga fue enplatada por triplicado. Luego de 4 días de incubación el medio de cultivo fue reemplazado por una solución acuosa de propidio yoduro (propidium iodide) (6 µl/ml). Los platos Microtiter fueron guardados a -18°C por 24 h, resultando en una muerte total de las células. Después del descongelamiento de los platos, se midió la fluorescencia usando un microplato lector de Millipore Cytofluor 2350 (excitamiento 530 nm, emisión 620 nm) para cuantificar el número total de células. El ensayo incluyó controles no tratados y positivos (5-FU y vindesine).

La inhibición de crecimiento es expresada como $\text{Tratada/Control} \times 100$ (or T/C%). Los valores de IC₅₀ y IC₇₀ fueron determinados tramando la concentración de la composición versus el número de células. Los valores medios IC₅₀ y IC₇₀ fueron calculados de acuerdo a la fórmula:

108
103
10

$$\text{Medio IC}_{50,70} = \frac{\sum_{x=1}^n \log (\text{IC}_{50,70})_x}{10^n}$$

Con x = línea específica de la célula del tumor y n = número total estudiado de líneas de células. Si IC50 o IC70 no pudieron ser determinadas entre el rango de dosis examinado, la concentración estudiada más alta o más baja fue usada para el cálculo.

Los ensayos fueron considerados válidos solamente si el control positivo (5-FU) indujo la inhibición del crecimiento de tumor de $T/C < 30\%$ y si las células de control del vehículo tratado tuvieron una fluorescencia de intensidad > 500 unidades.

Resultados

Los resultados han sido resumidos en el Cuadro I, el mismo que muestra que en ciertas líneas de células tumóricas de los tipos de tumor gástrico, tumor de ovarios, y en particular tumor prostático, tumor mamario, renal y tumor de colon fueron sensibles a la composición de meta-arsénico. En comparación, leucemia promyelocytica, la misma que se conoce responde al arsénico trióxido, mostró un valor IC70 de 6.82 $\mu\text{g/ml}$.

Por tanto, las células del tumor que se relacionan con el presente invento son de 2 a 20 veces más sensibles a la composición de la presente invención.

109
127
17

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido caracterizada porque comprende una sal de meta-arsenito y un auxiliar aceptable farmacéuticamente, donde dicha sal de meta-arsenito es un meta-arsenito de sodio.
2. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque la sal es alcalina o sal metalo terro-alcalina.
3. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizada porque la sal metalo alcalina es una sal de sodio.
4. Composición farmacéutica para el tratamiento de un tumor sólido caracterizada porque comprende una cantidad efectiva de meta-arsenito de sodio.
5. Composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizada porque además dicha composición comprende un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

In the second set of tests, according to Table 2, the dose response curves, and the mean graph as shown in Figure 3A to 3I, and Figure 4, arsenic trioxide was effective in reducing cell growth against all the cell lines tested. The results were consistent with those obtained from the first set of tests. In particular, several melanoma cell lines appeared to be especially sensitive at the various principal response parameters.

In conclusion, these results demonstrate that arsenic trioxide is effective in inhibiting the growth of leukemic cells and cancer cells *in vitro*, and that arsenic trioxide can be used in human subjects to treat a broad range of leukemia, and cancers, including but not limited to non-small cell lung cancer, colon cancer, central nervous system cancer, melanoma, ovarian cancer, renal cancer, prostate cancer, and breast cancer.

The present invention is not to be limited in scope by the specific embodiments described herein. Indeed, various modifications of the invention in addition to those described herein will become apparent to those skilled in the art from the foregoing description. Such modifications are intended to fall within the scope of the appended claims.

The Effect of Arsenic on Urethan-induced Adenoma Formation in Swiss Mice

B.R. Blakley*

ABSTRACT

Female Swiss mice were exposed to sodium arsenite or sodium arsenate in the drinking water for 15 weeks at concentrations ranging from 0 to 100 µg/mL arsenic content. After three weeks of the 15 week exposure period, the mice were administered urethan (1.5 mg/g) intraperitoneally. Pulmonary adenoma formation was evaluated 12 weeks later. Arsenic exposure produced a protective effect with respect to tumor development. Both forms of arsenic reduced the size and number of pulmonary adenomas observed per mouse. In addition, urethan-induced sleeping times which reflect the rate of urethan metabolism or excretion remained unchanged. This suggests that arsenic exposure does not alter urethan excretion and is not a factor influencing subsequent adenoma formation of these levels of exposure.

Key words: Urethan-induced adenoma, arsenate, arsenite, pulmonary adenoma.

RÉSUMÉ

Cette expérience portait sur des souris suisses femelles et elle consistait à ajouter jusqu'à 100 µg/mL d'arsénite ou d'arséniate de sodium, à leur eau de boisson, pendant 15 semaines. Trois semaines plus tard, les souris reçurent une injection intrapéritonéale de 1,5 mg/g d'uréthane et, au bout de 12 semaines, on vérifia si des adénomes pulmonaires s'étaient développés. L'absorption d'arsenic protégea les souris contre le développement des adénomes précités; ses deux sels en réduisirent en effet le nombre et les dimensions, chez chaque souris. De plus, les périodes de sommeil imputables à l'uréthane et qui en reflètent le taux de métabolisme ou d'excrétion,

demeurèrent inchangées. Cette constatation suggère que les doses précitées d'arsenic n'altèrent pas l'excrétion de l'uréthane et ne favorisent pas la formation subséquente d'adénomes pulmonaires.

Mots clés: adénome imputable à l'uréthane, arséniate, arsénite, adénome pulmonaire.

INTRODUCTION

Immunosuppressive effects have been associated with environmental contaminants such as lead, mercury or arsenic (1). Inorganic arsenic compounds suppress humoral immunity (1) reduce lymphocyte blastogenesis (2) and enhance susceptibility to viral infection (3). Exposure to arsenic may potentially alter tumor immunosurveillance mechanisms in the host. The carcinogenic nature of arsenic has been documented previously (4,5). In man, arsenic has been associated with increased cancer risk, primarily in conjunction with pulmonary, dermal and hepatic malignancies (6). In addition to the direct carcinogenic potential of arsenic, the immunosuppressive properties of arsenic may alter tumor expression induced by exposure to other carcinogens. Urethan (7) — and ethylnitrosourea (8) — induced tumor development have been enhanced following exposure to methylmercury, an immunosuppressive agent. In the present study, the effects of arsenite or arsenate on pulmonary adenoma development were investigated using the murine urethan lung adenoma model with emphasis on alterations of tumor size and number.

MATERIALS AND METHODS

ANIMAL MODEL AND TREATMENTS

Female Swiss-cross mice (Animal Resources Centre, University of

Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan), 21-24 days of age were exposed to sodium arsenate or sodium arsenite in deionized drinking water at concentrations ranging from 0 to 100 µg/mL arsenic content (Table I). Each treatment group, four groups with each form of arsenic, contained 30-32 mice per group. This total also included five mice used to establish the background of spontaneous tumor incidence at each level of metal exposure. The mice were maintained in stainless steel hanging cages in a constant cycle of 12 h light and 12 h dark. After three weeks of the 15 week arsenic exposure period, the mice were administered urethan (J.T. Baker Chemical Co., Phillipsburg, N.J.), 1.5 mg/g, intraperitoneally, using normal saline as a diluent. The background tumor incidence in each group was determined by administering similar volumes of normal saline (five mice per group). All mice were killed by cervical dislocation following the 15 week arsenic exposure period. Pulmonary adenoma production was evaluated in each mouse. Weight gains and water consumption were monitored during the treatment period.

Following urethan administration, the duration of urethan-induced sleep was determined. Reappearance of the righting reflex was considered to be the termination of the sleeping period.

TUMOR EVALUATION

Normal saline was infused into the right ventricle of the heart to remove blood from the lungs. The lungs were inflated through the trachea with 1-2 mL of fixative containing one part 40% formaldehyde, one part glacial acetic acid and 20 parts 70% ethanol and stored in fixative for one week prior to examination. The pulmonary adenomas were dissected from the

*Department of Veterinary Physiological Sciences, Western College of Veterinary Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan S7N 0W0.

Submitted August 12, 1986.

lung tissue and evaluated grossly using a Bausch and Lomb Measuring Magnifier to identify the presence and consistency of the tumor and to measure its diameter to the nearest 0.1 mm. Conditions for the urethan mouse adenoma bioassay have been described previously (9).

TISSUE ANALYSIS

Liver and kidney samples were collected from each group of arsenate- or arsenite-exposed mice for arsenic analysis using established analytical techniques (10,11). The tissues were digested using a nitric:sulfuric:perchloric acid mixture. Following evolution and collection of arsine gas from the digestion residues in a diethyl-dithiocarbamate-pyridine solution, the arsenic levels were measured spectrophotometrically at 560 nm.

STATISTICAL ANALYSIS

Analysis of variance and the Student Newman-Keuls multiple range test were used to determine the presence of treatment effects.

RESULTS

The levels of arsenite or arsenate which the mice were exposed to in this study were approaching the maximum tolerable limits. Table I indicates that weight gains and water consumption were suppressed at the higher levels of arsenic exposure, although no other clinical manifestations of toxicity were observed during the treatment period. The urethan-induced sleeping times which reflect the rate of urethan metabolism or excretion and ultimately tumor production were unaffected by arsenic exposure (Table II).

TISSUE CONCENTRATIONS OF ARSENIC

The liver and kidney concentrations of arsenic which were evaluated after the 15 week exposure periods are summarized in Table III. The arsenic concentrations in both tissues increase in a dose-dependent fashion following arsenite or arsenate exposure in mice.

ADENOMA PRODUCTION

Table IV summarizes the effects of arsenic exposure on pulmonary adenoma production. The number of adenomas per mouse declined as the level of arsenite or arsenate exposure increased, suggesting that arsenic

TABLE I. Weight Gains and Water Consumption in Female Swiss Mice Exposed to Sodium Arsenate or Sodium Arsenite for 15 Weeks

Arsenic Concentration in the Drinking Water ($\mu\text{g/mL}$)	Arsenate		Arsenite	
	Weight Gain (g/mouse)	Water Consumption (mL/mouse/day)	Weight Gain (g/mouse)	Water Consumption (mL/mouse/day)
0	17.4 ± 0.8^a	$5.3 \pm 0.2(6)^b$	16.6 ± 0.5	$5.3 \pm 0.3(6)$
10	16.4 ± 0.9	$4.8 \pm 0.1(6)$	15.9 ± 0.9	$4.4 \pm 0.1(6)$
50	16.6 ± 0.7	$3.6 \pm 0.1(6)$	14.6 ± 0.6	$2.8 \pm 0.1(6)$
100	13.9 ± 0.9	$2.8 \pm 0.1(6)$	11.5 ± 0.6	$1.8 \pm 0.1(6)$
probability ^c	0.0125	<0.0001	<0.0001	<0.0001

^a Mean weight gain $\pm$ SE during the 15 week period

^b Weighted mean water consumption of multiple caged mice $\pm$ SE (number of cages)

^c Probability of no group differences

TABLE II. Urethan-induced^a Sleeping Time in Female Swiss Mice Exposed to Sodium Arsenate or Sodium Arsenite for Three Weeks

Arsenic Concentration in the Drinking Water ($\mu\text{g/mL}$)	Sleeping Time (min) ^b	
	Arsenate	Arsenite
0	$150 \pm 21 (26)^c$	$128 \pm 11 (27)$
10	$124 \pm 16 (25)$	$117 \pm 14 (26)$
50	$126 \pm 18 (25)$	$151 \pm 15 (27)$
100	$115 \pm 19 (26)$	$115 \pm 18 (27)$
probability ^d	0.57	0.39

^a Intraperitoneal administration of urethan 1.5 mg/g body weight

^b Time required to regain the righting reflex

^c Mean $\pm$ SE (number of animals)

^d Probability of no group differences

TABLE III. Tissue Concentrations^a of Arsenic in Female Swiss Mice Exposed to Sodium Arsenate or Sodium Arsenite for 15 weeks

Arsenic Concentration in the Drinking Water ($\mu\text{g/mL}$)	Arsenate		Arsenite	
	Whole Kidney Concentration (nmole/g)	Liver Concentration (nmole/g)	Whole Kidney Concentration (nmole/g)	Liver Concentration (nmole/g)
0	0 (1) ^b	0 (2)	0 (1)	0.1 (2)
10	3.9 (1)	0.9 (2)	0.8 (1)	0.7 (2)
50	13.2 (1)	3.6 (2)	10.1 (1)	9.4 (2)
100	15.5 (1)	5.4 (2)	10.5 (1)	11.3 (2)

^a Wet weight

^b Mean of pooled tissue samples (number of pooled samples)

TABLE IV. Urethan-induced^a Adenoma Production in Female Swiss Mice Exposed to Sodium Arsenate or Sodium Arsenite for 15 Weeks^b

Arsenic Concentration in the Drinking Water ($\mu\text{g/mL}$)	Tumor Size ^c (mm)		Tumor Number (Tumors/animal)	
	Arsenate	Arsenite	Arsenate	Arsenite
0	$0.74 \pm 0.01 (694)^d$	$0.71 \pm 0.02 (525)$	$29.0 \pm 5.4 (24)^e$	$20.1 \pm 1.8 (26)$
10	$0.70 \pm 0.02 (470)$	$0.69 \pm 0.01 (626)$	$21.4 \pm 2.6 (22)$	$25.7 \pm 4.0 (24)$
50	$0.76 \pm 0.02 (362)$	$0.75 \pm 0.03 (502)$	$15.7 \pm 1.8 (23)$	$19.5 \pm 2.1 (26)$
100	$0.64 \pm 0.01 (401)$	$0.65 \pm 0.02 (281)$	$16.0 \pm 2.1 (25)$	$10.8 \pm 1.6 (26)$
probability ^f	0.0001	0.0078	0.0185	0.00082

^a Intraperitoneal administration of urethan 1.5 mg/g body weight

^b Urethan administration three weeks after initial arsenic exposure

^c Mean pulmonary adenoma diameter

^e Mean $\pm$ SE (number of mice)

^d Mean $\pm$ SE (number of tumors)

^f Probability of no group differences

induced a protective effect. The tumor size was also affected by both forms of arsenic. At the highest level of arsenic exposure, 100 µg/mL, both arsenate and arsenite caused a significant reduction in tumor size (Student Newman-Keuls Multiple Range Test, $p \leq 0.05$). The spontaneous tumor incidence in mice injected with saline rather than urethan was approximately two tumors per mouse or less in all test groups. The size of the spontaneous adenomas was similar to the urethan-induced adenomas in the various treatment groups.

DISCUSSION

Urethan-induced pulmonary adenoma formation in mice was suppressed by arsenate or arsenite exposure. There does not appear to be any correlation with immunosuppressive or potential carcinogenic effects of arsenic. Enhanced tumor production would have been expected if these factors had played a significant role.

Urethan-induced adenoma formation is influenced by the immune status of the host. The tumor incidence is proportional to the degree of immunological impairment (12). The administration of antilymphocyte serum (13) or neonatal thymectomy (14) which impair various immune functions result in enhanced urethan-induced tumor production. Since arsenic impairs T-lymphocyte dependent humoral immunity (1) without enhancing adenoma production, this would indicate that T-lymphocyte dependent antibody production does not play a significant role in immunosurveillance mechanisms against urethan-induced adenomas.

Exposure to arsenate or arsenite in this study produced a protective effect with respect to tumor development. Higher levels of arsenic exposure resulted in fewer and smaller tumors to be formed. This protective effect has been observed in other rodent studies. Long term exposure to arsenic (5 µg/mL arsenite) in mice reduced the incidence of spontaneous tumors including pulmonary tumors (15). This apparent antineoplastic activity of arsenic may be related, in part, to inhibitory effects of arsenic on various enzymatic or metabolic pathways which are essential for cellular growth and tissue development. A variety of

metals including germanium, nickel, cadmium and lead (15,16,17) can alter spontaneous tumor development in rodents. Alterations in urethan-induced pulmonary adenoma production associated with tumor size, tumor number or tumor incidence have been reported, although the effects were not directly related to specific immunological factors. Various agents including methylmercury (7), red ginseng (18), aflatoxin (19), butylated hydroxytoluene (20) and paraquat (20) enhance or suppress urethan-induced adenoma production as it relates to tumor size, tumor number or tumor incidence.

The protective effect of arsenic which was observed in this study is unlikely to persist at higher levels of exposure, since overt clinical manifestations of toxicity may begin to occur. In particular, compromised hepatic and renal function may result in slower elimination of urethan from the system. Urethan has a greater carcinogenic action if excretion is impaired (21). Excretion of urethan in the present study was not impaired by arsenic exposure, since the urethan-induced sleeping times were unaffected. Significantly higher levels of arsenic exposure may have reduced urethan elimination and enhanced adenoma production by mechanisms unrelated to anticipated immunosurveillance aberrances. Alteration of these elimination or metabolism pathways by excessive arsenic exposure would have little association with the typical long term low level exposure which is generally encountered under most environmental conditions.

The results of this study indicate that exposure to arsenite or arsenate reduces the formation of urethan-induced pulmonary adenomas in mice. The immunosuppressive activity of arsenic does not appear to influence adenoma development suggesting that the increased risk of cancer in man associated with arsenic exposure is probably unrelated to impaired immunosurveillance mechanisms.

ACKNOWLEDGMENTS

The technical assistance of Mrs. Catherine Coghlin is greatly appreciated. This project was supported by a Saskatchewan Health Research Board grant.

REFERENCES

1. BLAKELY BR, SISODIA CS, MUKKUR TK. The effect of methylmercury, tetraethyl lead and sodium arsenite on the humoral immune response in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1980; 52: 245-254.
2. MCCABE M, MAGUIRE D, NOWAK M. The effects of arsenic compounds on human and bovine lymphocyte mitogenesis *in vitro*. *Environ Res* 1983; 31: 323-331.
3. GAINER JH, PRY TW. Effects of arsenicals on viral infections in mice. *Am J Vet Res* 1972; 33: 2299-2307.
4. BENCKO V. Carcinogenic, teratogenic and mutagenic effects of arsenic. *Environ Health Perspect* 1977; 19: 179-182.
5. NORDBERG GF, ANDERSEN O. Metal interactions in carcinogenesis: enhancement, inhibition. *Environ Health Perspect* 1981; 40: 65-81.
6. SUDERMAN WF. Carcinogenic effects of metals. *Fed Proc* 1978; 37: 40-46.
7. BLAKLEY BR. Enhancement of urethan-induced adenoma formation in Swiss mice exposed to methylmercury. *Can J Comp Med* 1984; 48: 299-302.
8. NIXON JE, KOLLER LD, EXON JH. Effect of methylmercury chloride on transplacental tumors induced by sodium nitrate and ethylurea in rats. *J Natl Cancer Inst* 1979; 63: 1057-1064.
9. SHIMKIN MB, STONER GD. Long tumors in mice: Application to carcinogenesis bioassay. *Adv Cancer Res* 1975; 21: 1-58.
10. STOLMAN A. Chemical Tests for Metallic Poisons. In: *Toxicology Mechanisms and Analytical Methods*. New York, New York: Academic Press, 1961; 2: 648-652.
11. FISHER SCIENTIFIC COMPANY TECHNICAL DATA SHEET TD-142, 1960.
12. MENARD D, COLNAGHI M, CORNALBA G. Immunogenicity and immunosensitivity of urethane-induced murine lung adenomata in relation to the immunological impairment of the primary tumour host. *Br J Cancer* 1973; 27: 345-350.
13. TRAININ N, LINKER-ISRAELI M. Influence of immunosuppression and immunorestitution on the formation of urethan-induced lung adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1970; 44: 893-900.
14. TRAININ N, LINKER-ISRAELI M. Increased incidence of urethan-induced lung adenomas in neonatally thymectomized mice challenged with lymphoid cells. *Cancer Res* 1969; 29: 1840-1845.
15. KANISAWA M, SCHROEDER HA. Life term studies on the effects of arsenic, germanium, tin and vanadium on spontaneous tumors in mice. *Cancer Res* 1967; 27: 1192-1195.
16. STONER GD, SHIMKIN MB, TROXELL MC, THOMPSON TL, TERRY LS. Test for carcinogenicity of metallic compounds by the pulmonary tumor response in stain A mice. *Cancer Res* 1976; 36: 1744-1747.
17. SHROEDER HA, BALASSA JJ, VINTON WH. Chromium, lead cadmium, nickel and titanium in mice: Effect on mortality, tumors and tissue levels. *J Nutr* 1964; 83: 239-250.

- 114
18. YUN TK, YUN YS, HANI IW. Anticarcinogenic effect of long-term oral administration of red ginseng on newborn mice exposed to various chemical carcinogens. *Cancer Detect Prevent* 1983; 6: 515-525.
19. STONER GD, CONRAN PB, GREISIGER EA, STOBBER J, MORGAN M, PEREIRA MA. Comparison of two routes of chemical administration on the lung adenoma response in strain A/J mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1986; 82: 19-31.
20. BOJAN F, NAGY A, HERMAN K. Effect of butylated hydroxytoluene and paraquat on urethan tumorigenesis in mouse lung. *Bull Environ Contam Toxicol* 1978; 20: 573-576.
21. MIRVISH S, CIVIDALLI G, BERENBLUM I. Slow elimination of urethan in relation to its high carcinogenicity in newborn mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 116: 265-268.
-

115 119

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

202075
Bogotá, D.C.,

Abogado
MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

ASUNTO Radicación 04112812
 Trámite 002
 Evento 001
 Actuación 430
 Oficio 7539
 Folios 011

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐ Cap. I ☐ Cap. II ☒

No. Sol. Internacional PCT/NL02/00231
Fecha de Presentación Internal. 10 de Abril de 2002.

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- 1.1. Descripción: Folios: 18 a 20 (como se radicó inicialmente)
 Folios: 103 a 108 Modificado.
- 1.2. Reivindicaciones: Folio : 21 (como se radicó inicialmente)
 Folio: 109 Modificado
- 1.3 Respuesta del solicitante Folios: 99 a 101

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Composición farmacéutica que comprende arsenito para el tratamiento de malignidad.

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

Una composición farmacéutica que contiene arsénico.

Reivindicaciones 1-5 : Composición farmacéutica a base de meta arsenito de sodio.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad una composición farmacéutica apta para terapias contra el cáncer, que permita el tratamiento de tumores sólidos.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica a base de una sal de meta- arsénico.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasifico de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) : A61K33/36, A61P35/00.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Al revisar el capítulo descriptivo, en ninguna parte se muestra la composición farmacéutica que se reivindica (formas farmacéuticas posibles, composiciones, auxiliares, contenido de activo entre otras . En el ejemplo para realizar la prueba de citotoxicidad no se muestra la concentración de activo utilizada.

Adicionalmente la descripción se encuentra enfocada principalmente, a el uso de dichos derivados de arsénico (sales de meta arsenito) para el tratamiento de tumores sólidos y en el segundo aparte descriptivo no se anexa el cuadro I.

En consecuencia, las reivindicaciones 1-5 no encuentran sustento dentro del aparte descriptivo de la solicitud.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 2-5, no son claras y son redundantes , ya que se está reivindicando la composición ya reivindicada sin aportar ninguna característica técnica adicional. Se solicita hacer la aclaración o corrección respectiva.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual su fecha de presentación internacional es 10 de Abril de 2002, 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	WO9918798	Compositions and methods for the treatment of primary and metastatic neoplastic diseases using arsenic compounds.	22 de Abril de 1999.
D2	B.R. Blakley Can J Vet Res Vol 51 . Páginas 240-243	The effect of Arsenic on Urethan induced Adenoma Formation in Swiss Mice.	1987.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

Comparando elemento por elemento el objeto de esta solicitud con lo mencionado en las anterioridades, tenemos que:

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 04112812 , se refiere a:

Una composición farmacéutica a base de meta-arsenito de sodio apta para terapias contra el cáncer, que permita el tratamiento varios cánceres incluyendo tumores sólidos

D1 (Folios 77-87 y 110-113) composiciones farmacéuticas a base de sales de compuestos de arsénico las cuales pueden ser utilizadas en variadas formas conocidas en donde se prefieren las sales inorgánicas por su reducida toxicidad (entre estas el arsenito de sodio , el cual también tiene es conocido como meta arsenito de sodio) ,que son útiles en el tratamiento de tumores sólidos (colon, renal, ovarios, próstata entre otros) en donde las soluciones que contienen iones arsenito son las preferidas (Ver Folio 80, líneas 11-37 ,folio 81 líneas 1-2 y líneas 25-32, y folio 82 líneas 26-30).

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de arsénico contemplados dentro del alcance de la invención (entre estos el meta arsenito de sodio, comprenden las descritas a continuación (Ver folios 84-86).

" (Si se trata de un complejo soluble en agua este puede ser formulado en un buffer apropiado por ejemplo buffer salino de fosfato y otras soluciones fisiológicamente compatibles. Alternativamente si el complejo resultante tiene pobre solubilidad en solventes acuosos , entonces puede ser formulado con un surfactante como tween, polietilenglicol o glicerina ."

Para administración oral las preparaciones farmacéuticas pueden ser en forma líquida, por ejemplo soluciones, jarabes o suspensiones o puede ser reconstituido con agua u otro vehículo apropiado. Se pueden utilizar agentes suspensores como (sorbitol, derivados de celulosa) agentes emulsificantes (como lecitina y acacia) y vehículos no acuosos (aceites vegetales).

118
118

Las tabletas o cápsulas pueden ser preparadas con almidón, polivinilpirrolidona, lactosa, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, lauril sulfato etc...)"

Estas composiciones específicas de la anterioridad D1 son iguales a las composiciones farmacéuticas de la presente solicitud.

Como se observa, el elemento característico de la composición farmacéutica reivindicada en 1-5 era conocida en D1 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

D2 (Folios 111-114) enseña composiciones farmacéuticas que contienen arsenito de sodio en agua, útiles en el tratamiento de adenomas pulmonares

Esta composición específica de la anterioridad D2 es igual a la composición farmacéutica de la presente solicitud

Como se observa, el elemento característico de la composición farmacéutica reivindicada en 1-5 era conocida en D2 y está comprendido en el estado de la técnica, con lo cual se considera que NO cumple con el requisito de Novedad.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

En cuanto a los argumentos enunciados por el solicitante en cuanto a la determinación del estado de la técnica se resume lo siguiente :

1. La presente invención se refiere a un compuesto cuyo activo es un meta-arsenito de sodio, mientras que el documento D1 se refiere a un compuesto que incluye un activo de arsénico de trióxido para tratar una diversa variedad de cáncer. Por lo que dicho documento no compromete la presente invención y adicionalmente D1 el problema resuelto en D1 difiere sustancialmente del problema a resolver en la presente invención, toda vez que esta provee un compuesto apto para tumores sólidos. A la vista de D1 no es tampoco posible tomar deducciones respecto a que todos los arsénicos son útiles para el tratamiento del cáncer.
2. Por otro lado D2 se refiere al uso de meta arsenito de potasio, pero la presente invención se refiere al meta arsenito de sodio para tratar tumores sólidos.

Y finalmente concluye que los documentos D1 y D2 no aportan ninguna composición que incluya el mismo activo, por lo tanto no afectan la novedad de la presente invención.

Según lo enunciado claramente en el Artículo 16 de la decisión 486 .

"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica".

D1 que es el documento del estado de la técnica más cercano, enuncia que los compuestos derivados de arsénico de dicho documento tienen aplicabilidad en el tratamiento de varios tipos de cáncer incluyendo tumores sólidos como por ejemplo colon, renal, ovarios, próstata . (Ver folio 79 líneas 27-30 y Folio 80 líneas 11-12) . Dentro de la definición de los compuestos de arsénico de D1 , claramente esta dice que pueden ser utilizados todas aquellas formas de arsénico farmacéuticamente aceptables incluyendo, las sales inorgánicas como por ejemplo , el arsenito de potasio y el arsenito de sodio. También enuncia que el experto en la materia , reconocerá la forma de arsénico que puede ser utilizada en una cantidad terapéuticamente eficaz, sin una toxicidad considerable . La toxicidad dependerá de la dosis, de la forma de dosificación, del modo de administración y la frecuencia de la dosis. (Ver folio 80, líneas 24-35 y Folio 81, líneas 8-12 y líneas 25-28).

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de arsénico contemplados dentro del alcance de la invención (entre estos el meta arsenito de sodio , están descritas en los folios 84-86 y en la reivindicación 19, folio 87).

Por lo tanto encontramos que el documento D1 según el análisis de patentabilidad realizado , muestra claramente que dicho documento si afecta la novedad de la presente solicitud y el problema propuesto ya había sido resuelto . El hecho de que los ejemplos enunciados solo se refieran al trióxido de arsénico , tal como se divulga dentro de la misma anterioridad (folio 110, líneas 17-3), dichos ejemplos ilustran la invención más no son restrictivos para esta.

En cuanto a D2, es claro que afecta la novedad del capítulo reivindicatorio inicial , ya que la reivindicación 1 de esta, enuncia “ Composición farmacéutica para el tratamiento de una malignidad dicha composición comprendida de una sal de meta-arsenito (AsO₂) y un auxiliar aceptable farmacéuticamente”

Al reivindicar de manera general “ una sal de meta arsenito” en 1 y en la reivindicación 3, especificar que la sal puede ser de potasio”, D2 enuncia de manera clara el arsenito de potasio el cual sirve para el tratamiento de todos los tipos de cáncer malignos (Ver folio 91, líneas 5-6 y Folio 90, formulaciones farmacéuticas) , por lo que dicho documento afecta la novedad y el problema propuesto también había sido resuelto.

7. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

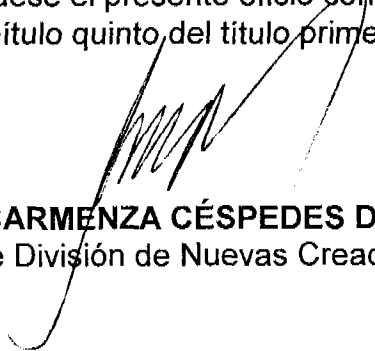
N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO9918798	1-5	Novedad.
D2	B.R. Blakley Can J VEt Res Vol 51. Páginas 240-243	1-5	Novedad.

120

120

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 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 N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TÉCNICO No. 1158	EXAMINADOR TÉCNICO Código No.202075
-------------------------------------	---