



No. 05-003465- -00017-0000

Fecha: 2012-08-06 14:52:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 17

Clarke, M.**COLOMBIA**

P-610

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. 05.003.465

Solicitud de patente a nombre de **HELIX BIPHARMA CORP.**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **HELIX BIPHARMA CORP.**, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 7241 notificado por fijación en lista el 9 de mayo de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 5 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Claridad de la Solicitud

El examinador indica que la reivindicación 1 no es clara debido a que se hace referencia a la expresión “una mitad de direccionamiento conjugada a la enzima ureasa”, la cual se ha reemplazado con la expresión “un grupo de direccionamiento conjugado a la enzima ureasa” que corresponde a una traducción fiel de la solicitud internacional.

El Examinador argumenta que las reivindicaciones 1, 3 y 4 no son claras o concisas ya que utilizan expresiones tales como “una enzima ureasa”, “anticuerpo antitumoral”, “anticuerpo anti-hCG”, “un ligando capaz de unirse específicamente a la superficie de las células receptoras del cáncer”, “un

compuesto antitumoral débilmente básico cuya efectividad se reduce mediante un gradiente de pH intracelular mayor/extracelular menor en un tumor sólido”, “una ureasa de planta o bacteriana”, “un agente antitumoral terapéuticamente activo”, “un agente formador de imágenes”. El Examinador argumenta que estas expresiones son muy amplias y no permiten al experto en la técnica determinar el alcance de la solicitud. El Examinador también argumenta que las frases “un ligando capaz de unirse específicamente a la superficie de las células receptoras del cáncer”, y “un compuesto antitumoral débilmente básico cuya efectividad se reduce mediante un gradiente de pH intracelular mayor/extracelular menor en un tumor sólido”, son resultados a alcanzar, que no son aceptables.

De esta manera, es deseo del solicitante poner de presente que no se encuentran de acuerdo con las opiniones del Señor Examinador. El solicitante desea alcanzar que la reivindicación 1 es razonable y no es amplia ni va más allá del alcance de la divulgación, ya que se considera que el Examinador parece no tener un entendimiento completo del principal concepto inventivo de la materia reivindicada. Específicamente, el descubrimiento del Solicitante no es que los ligandos o anticuerpos particulares conjugados con ureasa son efectivos para inhibir el crecimiento de células cancerígenas. Más bien, el descubrimiento del Solicitante es que la ureasa es efectiva para elevar el pH alrededor de un sitio de tumor donde las células cancerígenas se dividen activamente y su ambiente es típicamente ácido. Cabe aclarar adicionalmente, que el Solicitante descubrió que la ureasa puede ser dirigida a células cancerígenas para inhibir su crecimiento al hacer el ambiente inhóspito. De nuevo, el concepto inventivo es que la ureasa podría ser suministrada específicamente a células cancerígenas, y cualquier grupo funcional dirigido puede ser útil en suministrar la ureasa a un sitio de tumor. Diversos grupos funcionales dirigidos (tales como anticuerpos anti-hCG, anticuerpos de antígeno antitumorales, y ligandos capaces de unirse específicamente a receptores de superficie de células cancerígenas) se describen claramente en la página 7, línea 29 pasando a la página 8, línea 2 y a la sección B2, que inicia en la página 25, línea 15 y que continua hasta la página 29, línea 4. El descubrimiento del Solicitante, en cuanto a que se puede suministrar la ureasa a un sitio de tumor para hacer el ambiente que rodea a las células cancerígenas inhóspito no tiene precedentes.

Posteriormente a este concepto inventivo aparece la noción de que el grupo funcional dirigido conjugado con ureasa también puede actuar en conjunto con otros agentes antitumorales conocidos cuya eficacia se ve mejorada mediante un aumento en el pH del ambiente extracelular. Al suministrar directamente ureasa al sitio de acción de dichos agentes antitumorales, la ureasa incrementa el pH y por lo tanto la actividad del fármaco débilmente básico. Es de suma importancia

que el Examinador note que los agentes antitumorales se describen de manera clara a lo largo de la presente invención, ya que dichos agentes se describen a través de la solicitud en por lo menos por ejemplo en la página 58, líneas 1-17 de la descripción como “fármacos que tienen una o más aminos que se pueden protonar”. También se indica en la página 4, líneas 6-27; página 5, líneas 21-25; página 28, línea 19 a página 29, línea 4; página 37, línea 10 a página 38, línea 25; página 40, líneas 12-18 y toda la sección IV, titulada “Método de Potenciación de un Fármaco Antitumoral” que inicia en la página 60 de la solicitud como se presentó originalmente en fase internacional. Deseamos llamar la atención del Examinador en cuanto a que la solicitud describe limitaciones de quimioterapia, en las cuales el tumor objetivo se puede volver cada vez más resistente al efecto de algunos compuestos antitumorales. Por ejemplo, ciertos compuestos antitumorales débilmente básicos (que tienen una o más aminos que se pueden protonar), dependen de un gradiente de pH a través de la membrana celular para la absorción del fármaco. Cuando el pH extracelular cae con respecto al pH intracelular, como lo hace en los tumores sólidos, el pH externo inferior favorecerá la forma protonada, cargada del compuesto, y esto inhibirá la absorción del fármaco en las células. Los compuestos antitumorales débilmente básicos cuya actividad puede ser afectada de forma adversa por un pH extracelular inferior incluyen doxorubicina, daunorubicina, mitoxantrona, epirubicina, mitomicina, bleomicina, alcaloides vinca tales como vinblastina y vincristina, agentes de alquilación tales como ciclofosfamida y clorhidrato de mecloretamina, y derivados de purina y pirimidina antitumorales. La descripción de la solicitud enseña que la ureasa o una composición que contiene ureasa se puede administrar y dirigir a un tumor, de tal manera que la ureasa sea efectiva para elevar el pH extracelular del fluido de tumor por lo menos 0.1 unidad de pH, por ejemplo, 0.1 a 0.5 unidades de pH o más, y en algunos casos, a por lo menos pH 7.0, 7.2, o más, minimizando por consiguiente los efectos adversos del bajo pH extracelular en estos agentes. Finalmente, hacemos énfasis en cuanto a que los agentes de formación de imagen se describen en detalle por lo menos en la página 40, línea 28 a página 43, línea 4.

De esta manera, solicitamos amablemente se tenga en cuenta que limitar al Solicitante a una clase particular del grupo funcional dirigido, a un compuesto antineoplásico débilmente básico particular, o a agentes de formación de imágenes particulares sería limitar de forma indebida el concepto a una o pocas realizaciones, lo que permite a los seguidores y a la competencia hacer fácilmente y de forma injusta pequeñas y obvias modificaciones al descubrimiento del Solicitante con el fin de diseñar cerca del concepto inventivo total. Se debe permitir que el Solicitante cubran todas las modificaciones estrechamente

relacionadas equivalentes a aquellas que se han descrito adecuadamente en la descripción.

No obstante, con el fin de avanzar en el proceso de la presente solicitud, la reivindicación 1 se ha modificado para especificar una enzima ureasa funcionalmente activa, que tiene por lo menos aproximadamente 80% de identidad de secuencia de aminoácidos al SEQ ID NO: 7, o una variante o fragmento del mismo. También para claridad, los Solicitantes han modificado la reivindicación 1 para reemplazar la barra inclinada (/) con una coma. Los Solicitantes consideran respetuosamente que el experto en la técnica debería entender un gradiente de pH, especialmente en vista de la descripción en la página 56 de dicho gradiente que influencia ciertas eficacias de los compuestos.

Por consiguiente, se considera que con las modificaciones efectuadas y con las aclaraciones anteriores, se deben tener por superadas las objeciones formuladas con base al no cumplimiento de las disposiciones del artículo 30.

3. Novedad y Nivel Inventivo

Inicialmente, con respecto a la objeción hecha en cuanto a la aparente falta de nivel inventivo, deseamos poner de presente que el Solicitante difiere de la opinión del Examinador en cuanto a que las anterioridades D1 y D2 proporcionan la información necesaria para que una persona versada en la materia obtenga de manera obvia la presente invención.

Las referencias citadas fallan incluso en concebir la ureasa dirigida a un sitio de tumor con el propósito de inhibir el crecimiento de células cancerígenas. D1 se dirige a geles para encapsulación y suministro de materiales biológicos; la ureasa es solo una de una amplia variedad de agentes biológicos descritos como atrapados dentro de estos geles. La ureasa en la referencia D1 no se conjuga con un grupo funcional objetivado, ni se dirige a células cancerígenas en absoluto. Un experto en la técnica no habría concluido a partir de D1 que la ureasa sería un candidato favorable para suministro dirigido a células cancerígenas, y no se muestra ni propone un mecanismo que lo podría llevar a concluir que la ureasa podría mostrar alguna muerte selectiva significativa de células cancerígenas. La referencia D2 no dice absolutamente nada con respecto a una enzima ureasa, mucho menos su suministro dirigido a células cancerígenas para incrementar el pH e inhibir el crecimiento de células cancerígenas. Así, no solo D1 y D2 fallan en enseñar todos los elementos de las Reivindicaciones, también fallan en proporcionar alguna motivación para combinarlos. El experto en la técnica no

habría llegado, como asunto de rutina, a combinar las referencias mencionadas y tampoco habría llegado, con alguna expectativa de éxito, a la invención reivindicada de los solicitantes.

De esta manera, el Solicitante respetuosamente pone de presente que al parecer el Examinador está utilizando el reconocimiento de retrospectiva para reconstruir las reivindicaciones de la presente invención. Es importante tener en cuenta que D1 no muestra ni sugiere el uso de ureasa como un agente antitumoral realizable, es decir, uno que podría matar o inhibir las células que se dividen rápidamente. D2 describe anticuerpos como grupos funcionales dirigidos, pero en ninguna parte se describe o sugiere ureasa, ni tampoco existe ninguna enseñanza o sugerencia del suministro dirigido de una enzima ureasa a un tumor al conjugar ureasa a un grupo funcional dirigido. Solas o en combinación, las referencias fallan en proporcionar una ruta clara y directa que lleve al experto en la técnica a la presente invención. Las Reivindicaciones se encuentran completamente soportadas, y son novedosas e inventivas en vista de las referencias citadas.

Finalmente, deseamos se tenga en cuenta que la materia objeto de protección tiene propiedades tanto inesperadas como ventajosas, que no hubieran resultado obvias en el momento de la presentación de la solicitud. De esta manera, se adjunta a este memorial la evidencia experimental que muestra las ventajas de dirigir/localizar una enzima ureasa para mejorar la efectividad de la composición en el tratamiento del cáncer y en la minimización de la citotoxicidad generalizada. El documento adjunto ilustra la unión específica a tejido y el objetivo preferencial de un conjugado de ureasa- anticuerpo cuando se compara con solo ureasa (véase páginas 6, 7 y 2 y 3, respectivamente), y proporciona experimentos que demuestran que, luego de la inyección en la vena de la cola en ratones, el conjugado de ureasa-anticuerpo se ubica y acumula en un sitio de tumor (véase páginas 4 y 5) e inhibe el crecimiento de tumor (véase página 5 y 6).

Así las cosas, consideramos que la reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes tienen un nivel inventivo sobre D1, D2 y la combinación de D1 y D2.

Por consiguiente, teniendo en cuenta los argumentos presentados, se concluye que las enseñanzas de las anterioridades citadas por su Despacho no llevan a un técnico versado en la materia a obtener la presente invención ya que no revela o enseña las características técnicas esenciales relacionadas con la misma, tal como acá es reivindicada. Lo anterior si se tiene en cuenta que para el estudio de nivel inventivo el Examinador no puede adoptar la posición de un inventor y que

además no puede partir de la solución dada sino simplemente de lo que expresamente revelen el o los documentos más cercanos del estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención rogamus expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *“habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares”* y *“(.) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”,* respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

C.C. 41.654.882 de Bogotá

T.P. 20824 del C.S.J.

mc

REIVINDICACIONES

1 Una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento de células de cáncer en un sujeto, la cual comprende:

a. una enzima ureasa activa funcionalmente como se indica en la SEQ ID No. 7 o una variante o fragmento de la misma;;

b. un grupo de direccionamiento conjugado a la enzima ureasa y seleccionada del grupo que consiste de un anticuerpo de antígeno antitumoral, un anticuerpo anti-HCG, y un ligando del receptor de superficie de la célula de cáncer seleccionado del grupo que consiste de lipoproteínas de baja densidad, transferrina e insulina, enzimas fibronolíticas, anti-HER2, plaquetas que se unen a proteínas tal como anexinas, citocinas, interleucinas, interferon, eritropoyetina, granulocito/factor de estimulación de colonia de macrófago (GM-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF) y;

un portador farmacéutico; y

opcionalmente, un compuesto antitumoral débilmente básico y se selecciona del grupo que consiste de doxorubicin, daunorubicin, mitoxantrone, epirubicin, mitomicin, bleomicin, alcaloides vinca tales como vinblastine y vincristine, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida y mecloretamina y purina antineoplásica y derivados de pirimidina.

2 La composición de la reivindicación 1, la cual comprende una proteína de fusión de la mitad de direccionamiento y la enzima ureasa.

3 La composición de la reivindicación 1, en donde dicha ureasa es una ureasa de planta o bacteriana.

4 La composición de la reivindicación 1, la cual además comprende un agente seleccionado del grupo que consiste de urea, un agente antitumoral terapéuticamente activo y un agente formador de imágenes seleccionado del grupo que consiste de metales, isótopos radiactivos y agentes radio-

P-610
Rvs modificas
Agosto 3, 2012

opacos (tal como compuestos que contienen galio, tecnecio, indio, estroncio, yodo, bario, bromo y fosforo), agentes radiolucientes, agentes de contraste, tintas fluorescentes, cromóforos, quelatos de lantánidos a base de luminicentes de ciclen y enzimas.

5 La composición de la reivindicación 1, en donde el compuesto antitumoral opcional está presente.

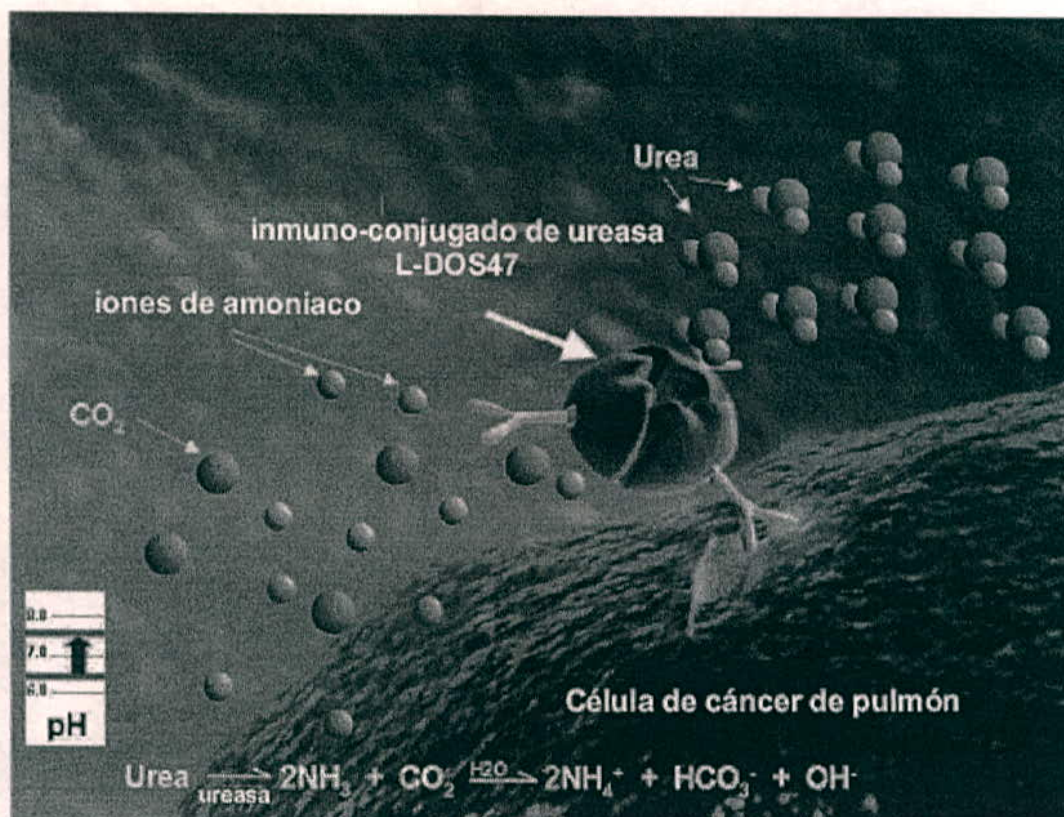
L-DOS47 - un candidato terapéutico novedoso específico para adenocarcinoma de pulmón

Resumen

Se ha observado que los tumores sólidos humanos producen un microambiente local ácido. Este fenómeno puede impactar la eficacia de ciertos quimioterapéuticos al alterar su coeficiente de reparto entre los compartimientos extracelulares e intracelulares debido a alteraciones de carga. Esta condición metabólica también puede inducir metástasis y conferir una ventaja de crecimiento para ciertos cánceres. Se ha desarrollado un terapéutico para el cáncer inmunoconjugado para explotar el ambiente extracelular ácido del tumor. La molécula, L-DOS47, se compone de un único anticuerpo de dominio específico a adenocarcinoma de pulmón y una enzima ureasa. El anticuerpo sirve como un agente dirigible para suministrar la enzima a los sitios afectados mientras que la enzima ureasa convierte la urea, un metabolito abundante, en amoníaco y genera un incremento en el pH local. El efecto combinado de la toxicidad del amoníaco y el incremento del pH es citotóxico para las células neoplásicas en cultivo y en modelos de xenoinjerto. El L-DOS47 se une específicamente al adenocarcinoma de pulmón humano como se muestra por el teñido específico de tejido. También se observa que se une a la metástasis de ganglios linfáticos. Los estudios de formación de imágenes que utilizan xenoinjertos A549 y L-DOS47 etiquetado suministrado por vía intravenosa muestran que la molécula de fármaco se acumula y persiste de forma preferente en el sitio del tumor durante más de 72 horas, consistente con un anticuerpo de unión fuerte. Los experimentos in vitro muestran que el L-DOS47 potencia la citotoxicidad de un número de quimioterapéuticos. En algunos casos, menos de una décima parte de la dosis normal del fármaco se requiere para alcanzar el efecto citotóxico equivalente. En resumen, el L-DOS47 es un inmuno-conjugado novedoso que se dirige de forma preferencial a los tumores de pulmón y genera citotoxicidad directamente a través de su función enzimática o en combinación con quimioterapéuticos débilmente básicos por medio de un efecto de pH potenciado.

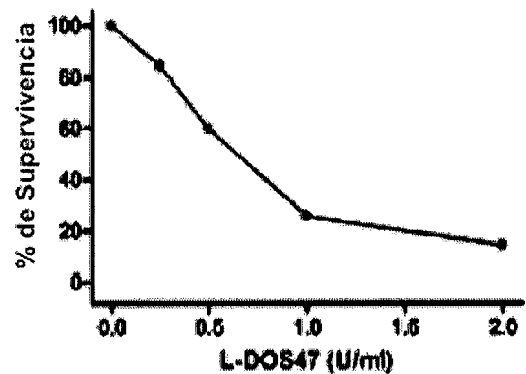
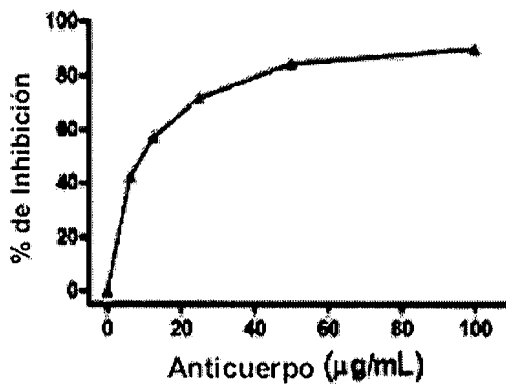
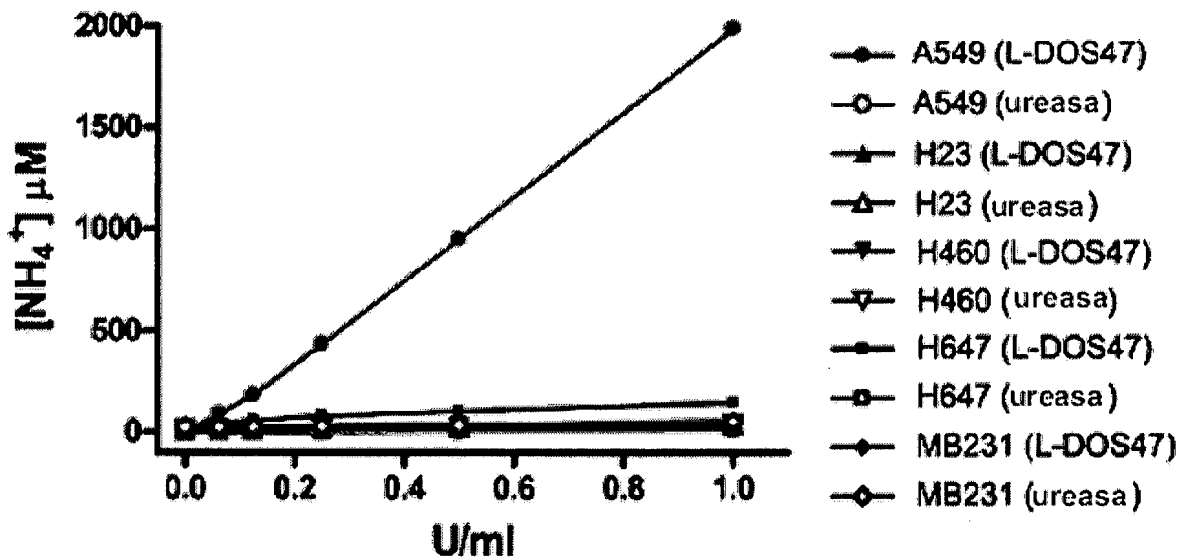
Mecanismo de Acción

El L-DOS47 es un conjugado de anticuerpo-enzima. Se une específicamente a células neoplásicas de adenocarcinoma de pulmón. Las principales acciones citotóxicas del L-DOS47 son la elevación del pH de la solución y la producción de amoníaco al convertir urea. La siguiente es una descripción gráfica del mecanismo de acción.



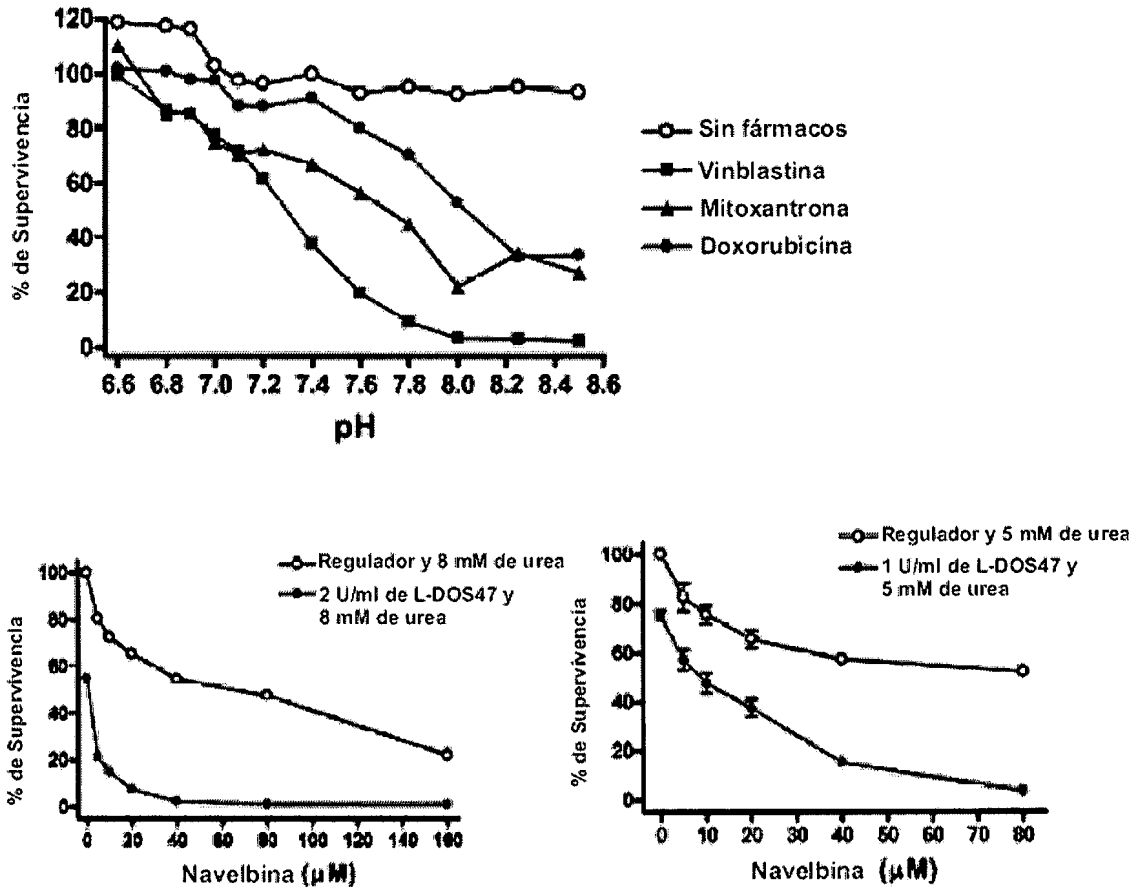
Efectos del L-DOS sobre células neoplásicas

Se cultivan cinco estirpes celulares (A549, H23, H460, H647, y MDA-MB231) en placas de cultivo de 96 pozos para probar la especificidad de unión del L-DOS47 (parte superior). El L-DOS47 se une específicamente y solo significativamente a células A549 - una estirpe de adenocarcinoma de pulmón humano. El inmunoconjugado también genera amoníaco en la presencia de urea. Se confirma la especificidad de la unión mediante desplazamiento competitivo con solo el anticuerpo en una forma dependiente de dosis (parte izquierda inferior). El L-DOS47 es capaz de matar células A549 en una forma dependiente de dosis (parte derecha inferior).



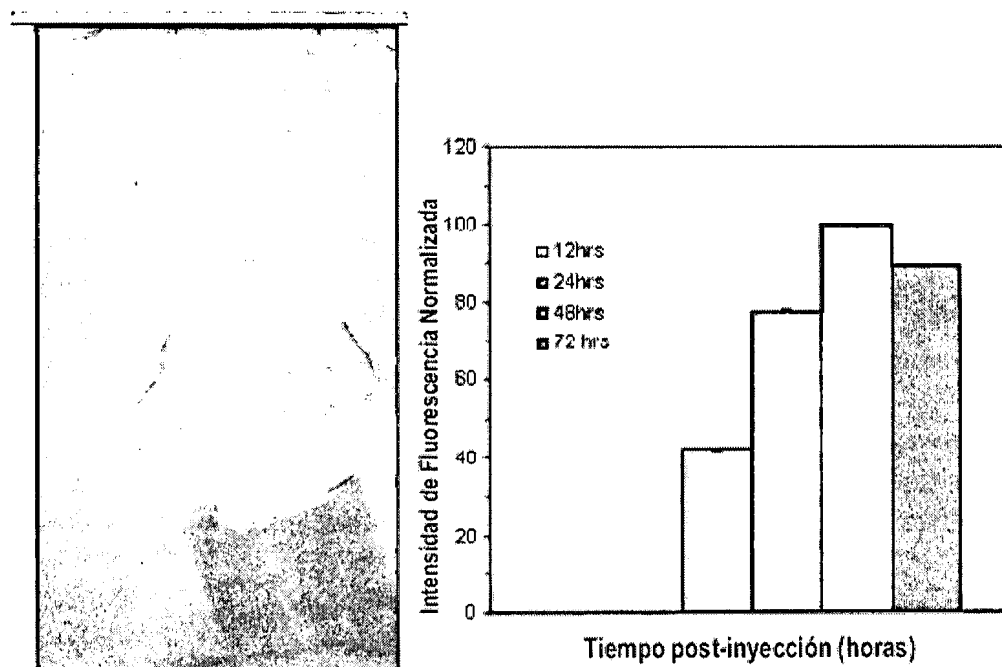
L-DOS47 potencia quimiofármacos - un candidato principal para la terapia combinada

El efecto citotóxico de los fármacos débilmente básicos se relaciona directamente con el pH de la solución (panel superior). En un pH de tumor ácido (<6.8), la efectividad de estos fármacos se reduce significativamente. El L-DOS47 puede elevar de forma dramática la efectividad de estos fármacos (por ejemplo navelbina, paneles inferiores). Este efecto sinérgico se relaciona directamente con sus propiedades enzimáticas para generar amoníaco a partir de urea y elevar el pH de la solución. Dependiendo de las dosificaciones y la urea disponible, se puede observar una mejora de 2 a 10 veces por efecto del fármaco.



Formación de imagen de tumor con L-DOS47

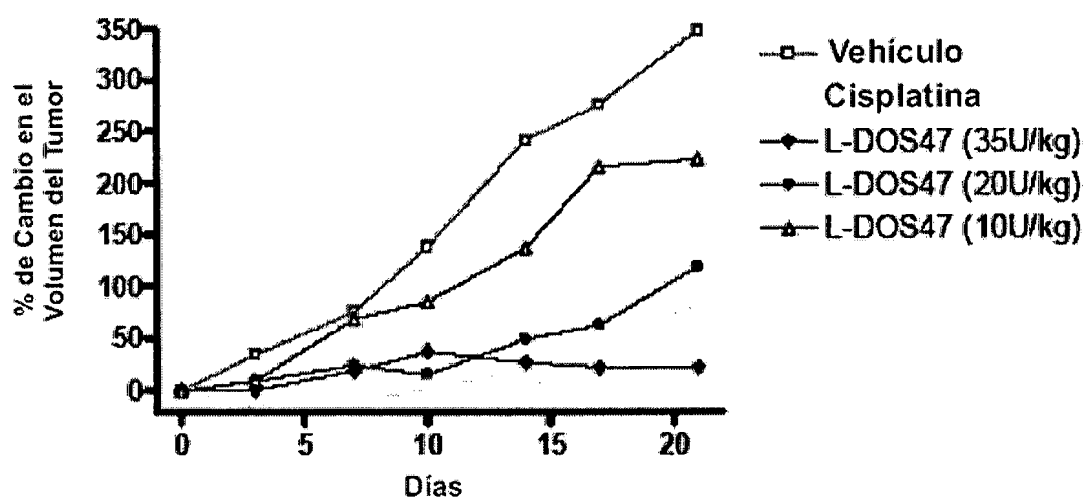
Se prueba la capacidad del L-DOS47 para dirigirse al tumor in vivo. Se inyecta L-DOS47 etiquetado con sonda fluorescente Cy5.5 en ratones inmunodeficientes que llevan tumor xenoinjerto A549. Se recolectan el tumor y los órganos principales para formación de imagen. Se utilizan intensidades de señal relativas para medir la biodistribución, vida útil y acumulación. Se presenta un dibujo representativo de un ratón que tiene tumor 72 horas post-inyección del material etiquetado. Se muestra el resultado resumido que presenta la acumulación de señal en el tumor (ex vivo) como una función del tiempo. El L-DOS47-Cy5.5 detectable comienza en 12 horas y persiste más allá de 72 horas.



Estudios animales con L-DOS47

Xenounjerto A549

Se ha probado la capacidad del L-DOS47 para inhibir el crecimiento del tumor en ratones inmunodeficientes. Se inyectan ratones sin pelo con células de adenocarcinoma de pulmón A549 y se dejan crecer las células hasta que la masa de tumor alcanza 100 a 200 mm³ en volumen. Luego se inyecta L-DOS47 a través de la vena de la cola y se monitorea el crecimiento del tumor. La siguiente gráfica demuestra la capacidad del L-DOS47 para reducir el crecimiento de tumor en este modelo. En este experimento particular, se inyecta L-DOS47 cada tercer día con un total de 5 inyecciones.



Tolerabilidad en Primates y Roedores

Se ha probado la seguridad del L-DOS47 (sin GLP) en roedores y primates. En un experimento reciente, se exponen primates a L-DOS47 repetidamente durante un curso de 4 semanas. Se prueban tres dosis de L-DOS47 (es decir 10, 35 y 75 U/kg/día). Se encuentra que todas las dosis son seguras.

Puesto que las dosis requeridas demuestran que la eficacia del L-DOS47 en el modelo A549 está bien dentro de las dosis de tolerabilidad en primates, esto sugiere una ventana terapéutica útil para el L-DOS47.

El L-DOS47 se une específicamente a tejido de cáncer de pulmón humano

Se realiza teñido inmunohistoquímico para L-DOS47 en biopsias de tejido humano. Se seleccionan un total de 449 muestras de tejido. Todas las 5 de adenocarcinomas de pulmón y 1 de carcinoma de vejiga que ha hecho metástasis a los ganglios linfáticos muestran un fuerte patrón de teñido positivo (más del 80% de las células se tiñen positivamente). También se observa débil teñido positivo (menos del 5%, principalmente en el frente de invasión) en adenocarcinoma de colon (14 de 24). Sin embargo, ningún tejido normal emparejado por edad muestra ningún signo de teñido positivo. Los datos se presentan como un número de ocurrencia por el número total de las muestras en cada grupo, donde n/a significa muestra no disponible.

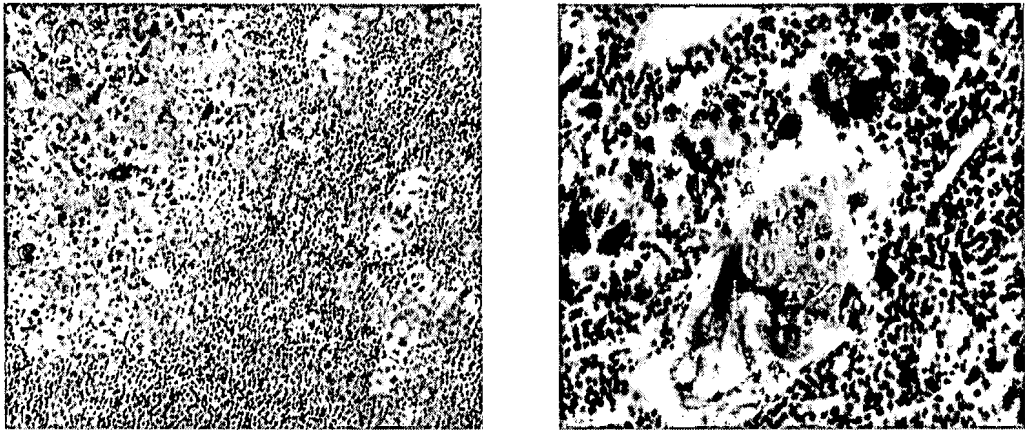
Muestras	Tejido de tumor		tejido normal emparejado por edad
	Positivo	Negativo	Negativo
Carcinoma de riñón		12/12	12/12
Adenoma paratiroideo		1/1	n/a
Placenta, cordón	n/a		1/1

umbilical, alantoides			
Tumor niofibroblástico		1/1	n/a
Carcinoma de próstata		4/4	4/4
Carcinoma de tiroides		2/2	2/2
Adenocarcinoma de páncreas	7/57 débil 8/57 v. débil	42/57	25/25
Tumores neuroendocrinos		9/9	n/a
Cerebro, músculo del corazón, testículos, bazo	n/a		30/30
Testículos -teratoma y seminoma		3/3	3/3
Tumor de la parótida		1/1	1/1
Carcinoma epidermoide del cuello uterino		2/2	n/a
Timoma		2/2	n/a
Adenocarcinoma de colon	14/24 débil	10/24	24/24
-metástasis de ganglios linfáticos		3/3	
Adenocarcinoma de mama		13/13	13/13
-metástasis de ganglios linfáticos		2/2	
Leiomioma -metástasis de pulmón		1/1	n/a
Carcinoma de ovario		4/4	n/a
Carcinoma de vejiga		42/42	36/36
-metástasis de ganglios linfáticos	1/1 fuerte		
- metástasis de carcinoma epidermoide		2/2	
Carcinoma microcítico de pulmón		1/1	5/5

-adenocarcinoma	5/5 fuerte		
Adenocarcinoma de estómago		3/3	3/3
Carcinoma de hígado		4/4	4/4
Tumores de tejido blando		3/3	n/a
Melanoma		48/48	18/18
-metástasis		18/18	

L-DOS47 se une a metástasis de ganglios linfáticos

El L-DOS47 reconoce las biopsias de pulmón principales. También reconoce las células neoplásicas de pulmón que han hecho metástasis a los ganglios linfáticos. Esto sugiere que el L-DOS47 puede ser clínicamente útil para el cáncer de pulmón maligno y agresivo. Aquí hay una muestra de tejidos de ganglios linfáticos invadidos con adenocarcinoma de pulmón que se tiñen con L-DOS47. La unión positiva de L-DOS47 se revela al teñir de marrón con tinte de conteo azul. El pigmento negro es típico para ganglios linfáticos pulmonares o del mediastino.



Estado actual

Se ha probado L-DOS47 en estudios preliminares de tolerabilidad en roedores y primates. Estos estudios junto con xenoinjerto existente y datos in vitro y la disponibilidad de material cGMP han permitido a la compañía planificar un programa preclínico y clínico formal. Actualmente se están haciendo estudios adicionales en animales para delinear la dosificación apropiada

para una terapia combinada con otros quimiofármacos. También se estudia el potencial del L-DOS47 para mejorar el tratamiento radiológico.