

P- 2020/44705

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **NC2020/0011188**Solicitud de patente a nombre de **SINEW PHARMA INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, obrando como apoderada de la sociedad SINEW PHARMA INC., domiciliada en Taipéi, Taiwán, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **8360** notificado electrónicamente el 17 de mayo de 2023, relacionado con los requerimientos de fondo de la solicitud, y para el cual se solicitó prórroga de 30 días el 14 de agosto de 2023, atentamente me permito presentar la siguiente información:

1. Modificación a las reivindicaciones

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 nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de tres (3) reivindicaciones y reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizan las siguientes modificaciones:

- 1.1** La reivindicación 1 se modifica definiendo los componentes, adicionando el vehículo farmacéuticamente aceptable y las proporciones de los componentes dentro de la composición. Dichas modificaciones se encuentran sustentadas en la la página 7, líneas 26 a 34 de la descripción de la solicitud .
- 1.2** Se reemplazan los términos Eudragit S100 y Pluronic F68 por sus equivalentes nombres químicos poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno respectivamente, en todo el pliego reivindicatorio.
- 1.3** Se reemplazan los términos "primer compuesto" y "segundo compuesto" por "ingrediente activo".

- 1.4** Se corrige el término “nariangenin” por “naringenina”.
- 1.5** Se modifica la antigua reivindicación 5 (nueva reivindicación 3), eliminandolos numerales (i) a (iv), con el fin de dar mayor claridad a la presente invención.
- 1.6** Se eliminan las antiguas reivindicaciones 2 y 3 del nuevo pliego reivindicatorio.
- 1.7** Se ajustan todas las dependencias y numeración de acuerdo con su respectiva correspondencia.

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 de claridad y patentabilidad planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Modificaciones a la Descripción

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 nuevo capítulo descriptivo, el cual reemplaza completamente el presentado anteriormente con la solicitud.

Siguiendo las amables sugerencias del examinador, se modificaron los términos objetados de la siguiente forma:

Marca	Compuesto/sustancia
Eudragit S100	poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo)
Pluronic F68	Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno
Brij 35	éter laurílico de polioxietileno
Cremophor RH40	aceite de ricino hidrogenado polioxil 40

Cremophor EL	derivado de aceite de ricino polioxietileno
Aerosil 200	sílice pirógena hidrófila con una superficie específica de 200 m ² /g
Myrj 52	monoestearato de etilenglicol
Brij 58	éter hexadecil de polietilenglicol
Brij 76	polioxietileno 10 estearil éter
Tween 80	monooleato de polioxietileno (20) sorbitán
Tween 40	monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán
Span 60	monoestearato de sorbitán
Span 80	monooleato de sorbitán
Copovidone K28	polímero de 1-vinil-2-pirrolidona con acetato de vinilo
Providone K30	polivinilpirrolidona

Adicionalmente, se corrigió el término "*nariagenin*" por el término "*naringenina*".

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.

En consecuencia, me permito indicar que el presente capítulo descriptivo se ajusta a las disposiciones del artículo 28 de la Decisión 486/00.

3. Pago de tasas

Considerando que el presente memorial se presenta junto con modificaciones a las reivindicaciones y a la descripción se adjunta recibo por concepto de pago de tasa de modificaciones, según lo establecido en la **Resolución 59669 de 2020**.

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene un menor número reivindicaciones que el capítulo reivindicatorio previo, y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

4. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

El solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el examinador en su concepto técnico. En relación con las diferentes objeciones formuladas, se desea manifestar lo siguiente:

- 4.1.** Afirma el examinador que las reivindicaciones 1 a 5 no son claras porque "hacen referencia a Eudragit S100 y a Pluronic F68".

Siguiendo las sugerencias del examinador, se ha modificado el pliego reemplazando los términos "*Eudragit S100*" y "*Pluronic F68*" por "*poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo)*" y "*copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno*" como describe el literal 1.2 de este documento.

- 4.2.** El examinador indica que, "el capítulo reivindicatorio no es claro porque el término "*nariagenin*" presenta un error de digitación o traducción".

Con respecto a esta objeción, se realizó la modificación descrita en el literal 1.4 del presente documento reemplazando el término "*nariagenin*" por "*naringenina*".

- 4.3.** El examinador indica que "el capítulo reivindicatorio no es conciso porque las reivindicaciones 1 y 2 repiten información y protegen básicamente la misma materia".

Atendiendo esta observación, se han hecho los cambios descritos en el numeral 1.6 eliminando la antigua reivindicación 2 del pliego reivindicatorio.

- 4.4.** Afirmar el examinador que “la reivindicación 3 no es clara porque hace referencia a una toxicidad que es nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad.

Con respecto a esta objeción, se realizaron los cambios descritos en el numeral 1.6 eliminando la antigua reivindicación 3 del pliego reivindicatorio.

- 4.5.** El examinador indica que “las composiciones de las reivindicaciones 1 a 5 no se encuentran sustentadas en la descripción”.

Al respecto se realizaron las modificaciones descritas en el literal 1.1 del presente documento. Como se divulga en la descripción de la solicitud, la presente invención describe que uno o más de los compuestos, tienen efectos para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP). De esta forma, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los compuestos, para fabricar un medicamento (por ejemplo, antídoto) para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por APAP (página 5, línea 36 a página 6 línea 2). Por otra parte, la descripción informa que estos compuestos pertenecen a excipientes farmacéuticamente aceptables o compuestos fenólicos de plantas naturales, los cuales todos se consideran seguros para la salud a través de experimentos con animales (página 12, líneas 1 a 3). También, la descripción indica que para el propósito de transporte y absorción, una cantidad efectiva de un ingrediente activo de acuerdo con la presente invención puede formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una forma adecuada de una composición farmacéutica; la forma de dicha composición puede ser tabletas, píldoras, polvo, pastillas, paquetes, trociscos, elixires, suspensiones, lociones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina suave y dura, supositorios, fluido esterilizado para inyección y polvo empaquetado; y la preparación de una composición parenteral apropiada bajo condiciones estériles puede lograrse mediante técnicas farmacológicas estándares bien conocidos por los expertos en la materia, y no se requiere de ningún trabajo creativo extra (página 7, línea 26 a página 8, línea 9). La descripción también proporciona ejemplos de trabajo que demuestran el efecto de la nariagenina, kaempferol o luteolina, en combinación con poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, manitol y/o sucralosa, como ingrediente activo

para prevenir, reducir o erradicar nefrotoxicidad causada por APAP (páginas 10 a 12 y Tabla 1).

- 4.6.** El examinador indica que “el capítulo reivindicatorio no es claro ni conciso, puesto que no se menciona la concentración o cantidad de cada uno de los compuestos en la formulación, abarcando así un indeterminado número de composiciones que no se encuentran debidamente sustentadas en la solicitud”.

Al respecto, se informa amablemente al examinador que se realizaron los cambios indicados en el numeral 1.1 del presente documento definiendo la composición reclamada. Adicionalmente, se aclara que la presente invención no comprende un número indeterminado de composiciones, sino aquellas que cumplen con los requisitos descritos en el pliego reivindicatorio. Por tanto, se solicita amablemente sea retirada dicha objeción.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye tres (3) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

5. Descripción

El examinador manifiesta que el capítulo descriptivo de la solicitud “no divulga la invención de manera suficientemente clara y completa, para que una persona capacitada en la materia pueda ejecutarla, incumpliendo de esta forma lo establecido en el artículo 28 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina”.

Lo anterior debido a que el examinador considera que “la solicitud no demuestra el desarrollo de ninguna composición farmacéutica, por el contrario, solo evidencia ensayos biológicos en los que se administra una serie de compuestos a una dosis de menos de o equivalente a 200 mg por 60 kg del peso corporal (pág. 9, lín. 5 a 13)”.

Al respecto, amablemente se informa que la Guía para Examen de Solicitudes de Patente de Invención y Modelo de Utilidad indica en la sección 2.7.2 que:

“La invención puede estar suficientemente descrita si se aporta:

- Un sólo ejemplo o un número razonable de ejemplos, modos de realización alternativos o variaciones que habilitan a la persona del oficio normalmente versada

en la materia para que, junto con sus conocimientos generales, pueda poner en práctica la invención en toda el área reivindicada y no sólo algunas especies particulares reivindicadas, sin que requiera de un esfuerzo inventivo. En tal caso, la presentación de ejemplos relativos a todas las especies particulares de la invención no será condición necesaria para la suficiencia, siempre y cuando dichas especies se mencionen en la descripción."

De esta manera, se señala que la descripción menciona la composición farmacéutica a lo largo de su contenido, por ejemplo, en la página 5, líneas 1 a 10.

Se considera que la descripción divulga las características de la presente invención de manera clara y suficiente y se proporcionan ejemplos representativos para respaldar la viabilidad de la invención reivindicada. La presente invención puede ser entendida y llevada a cabo por una persona normalmente experta en la técnica basándose en la divulgación de la especificación junto con el conocimiento y la tecnología convencionales en esta técnica. Por lo tanto, la descripción divulga de manera suficiente la invención reclamada y las reivindicaciones modificadas actualmente tienen un alcance razonable y están respaldadas por la descripción.

Teniendo en cuenta que la descripción menciona todas las modalidades y estas no representan un esfuerzo inventivo adicional para que la persona versada en la materia pueda reproducir la invención, se solicita amablemente al examinador reconsiderar la objeción de suficiencia.

Por otra parte, el examinador sugiere aclarar las características de los productos antes mencionados Eudragit S100, Pluronic F68, Brij 35, Cremophor RH40, Cremophor EL, Aerosil 200, Myrj 52, Brij 58, Brij 76, Tween 80, Tween 40, Span 60, Span 80, Copovidona K28, Providona K30 dentro de la descripción. Al respecto, se informa que siguiendo las sugerencias del examinador, se han reemplazados los términos referidos como se describe en el literal 2 del presente memorial.

Por último, el examinador solicita corregir el término "nariagenin" en la descripción. Al respecto, se realizó el reemplazo por el término "naringenina" en toda la descripción, como indicó previamente.

6. Novedad

El examinador establece en su concepto técnico que las antiguas reivindicaciones 1 a 5 carecen de novedad a la luz de las enseñanzas técnicas descritas en los documentos D1 (EP3069733) y D2 (US2006147480).

A este respecto, me permito resaltar que la presente invención ahora reclama una composición que comprende:

- Un ingrediente activo, que comprende naringenina, Kaempferol o luteolina, en combinación con poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, manitol y/o sucralosa; y
- Un vehículo farmacéuticamente aceptable,

En donde la composición comprende de 0.1% a 100% en peso del ingrediente activo con base en el peso total de la composición.

Por lo tanto, se considera pertinente recalcar que, para considerar que el objeto de la solicitud carece de novedad, se debe contemplar como mínimo los siguientes aspectos:

- El objeto de la invención en estudio debe estar contenida de forma TOTAL y ABSOLUTA en el documento que se menciona como anterioridad; y
- La comparación del objeto de la invención en cuestión y el estado del arte no debe centrarse o limitarse a los elementos de esta que son previamente conocidos, sino de lo inédito y novedoso que la caracteriza. Esto quiere decir que debe analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio.

Lo anterior significa que para que un documento del estado de la técnica pueda afectar la novedad de una solicitud, debe revelar todas y cada una de las características técnicas que la definen.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese Despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención está totalmente comprendida en el estado de la técnica, es decir, de forma individual en los documentos D1 y D2, lo cual no sucede en este caso.

Teniendo en cuenta la modificación realizada al capítulo reivindicatorio, se resalta que D1 y D2 no mencionan la naringenina, el kaempferol o la luteolina.

Se considera que D1 y D2 no describen todas las características de la invención tal como se reivindica en las reivindicaciones actualmente modificadas. El tema tal como se reivindica actualmente debe considerarse novedoso.

Así, dado que los documentos D1 y D2 no divulgan de forma TOTAL Y ABSOLUTA las características técnicas esenciales de la materia definida en el pliego reivindicatorio de la presente solicitud, es posible concluir que la presente solicitud cumple con el requisito de novedad estipulado en el artículo 16 de la Decisión 486.

7. Nivel inventivo

El examinador establece en su concepto técnico que la antigua reivindicación 4 no cumpliría con el requisito de nivel inventivo a la luz de las enseñanzas de los documentos D1 (EP3069733) y D3 (Lv, Y., et al. Food Funct).

Con respecto, a lo anterior, me permito resaltar las disposiciones del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, que establecen que *"se considerará que la invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

Lo anterior significa que el análisis de nivel inventivo **NO** es una comparación de los objetos de las anterioridades y la solicitud en estudio. Por el contrario, el análisis de nivel inventivo **debe demostrar** la obviedad de la invención y establecer cómo ésta **no** contiene un salto cualitativo, que demuestre su altura inventiva, teniendo en cuenta que se hace **necesario demostrar** que la invención analizada carece de nivel inventivo y hubiese sido obvia para una persona versada en la materia.

Ahora bien, dichas condiciones no se cumplen para el caso en cuestión, pues, tal como se mostrará más adelante, las enseñanzas del estado de la técnica representadas en los documentos D1 y D3, no divulgan ni sugieren la invención con todas sus características técnicas, y, por lo tanto, la materia reclamada es inventiva a la luz del arte previo.

El análisis realizado por el examinador

En este caso particular, el examinador afirma que:

- D1 es considerado como el estado de la técnica más cercano a la invención.

- La diferencia entre la solicitud y D1 consiste en que la composición de la solicitud comprende naringenina.
- No hay evidencia técnica de que incluir naringenina en la composición produzca un efecto técnico diferente al divulgado por D1.
- La diferencia es divulgada por D3.

Características de la invención

La solicitud reclama una composición en donde el ingrediente activo es una combinación seleccionada del grupo que consiste en:

- una combinación de copolímero de poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), sucralosa y Luteolina;
- una combinación de Kaempferol, Manitol y sucralosa; y
- una combinación de Nariagenina, Manitol y sucralosa.

La presente invención proporciona una composición que comprende un ingrediente activo para prevenir, reducir o erradicar la nefrotoxicidad causada por paracetamol (APAP) o sus derivados que comprende naringenina, kaempferol o luteolina, en combinación con poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, manitol y/o sucralosa y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición comprende de 0,1% a 100% en peso del ingrediente activo, basado en el peso total de la composición.

D1 y D3, sus diferencias con la invención y su falta de motivación para llevar a la persona versada en la materia a la invención reclamada

D1 describe algunos compuestos para reducir la "hepatotoxicidad" del paracetamol. Sin embargo, D1 no se relaciona con una composición que comprende ciertos compuestos relacionados con la reducción de la "nefrotoxicidad" y ni siquiera menciona la naringenina, el kaempferol o la luteolina.

Por otra parte, D3 describe la naringenina y su efecto de mejora en la toxicidad hepática y renal inducida por paracetamol. Sin embargo, D3 no sugiere combinar naringenina con otros compuestos para lograr la materia reclamada en la presente invención.

De hecho, D1 y D3 no guían a la persona versada en la materia para formular Naringenina, Kaempferol o Luteolina, en combinación con poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, manitol y/o sucralosa, como ingrediente activo para prevenir, reducir o erradicar la nefrotoxicidad causada por el paracetamol (APAP) o sus derivados, con un vehículo farmacéuticamente aceptable, en el que la composición comprende del 0,1% al 100% en peso del ingrediente activo, basado en el peso total de la composición, para lograr una composición de la presente invención. Por lo tanto, la persona versada en la materia no puede llegar a la presente invención a partir de los documentos D1 y D3, solos o en conjunto.

Además, la composición de la presente invención alcanza una actividad superior de antídoto contra la nefrotoxicidad (Tabla 1, solicitud PCT).

En el grupo de control de toxicidad, el BUN sérico (87.8 ± 6.6 mg/dL) y creatinina (1.13 ± 0.17 mg/dL) se incrementaron significativamente cuando se comparó con el grupo de control normal (18.7 ± 2.5 y 0.29 ± 0.04 mg/dL, respectivamente) ($p < 0.005$), indicando la ocurrencia de daños renales en el grupo de control de toxicidad.

En el grupo de prueba, la naringenina, el kaempferol y la luteolina solos mostraron valores de BUN sérico de ($36,0 \pm 7,8$ mg/dL) ($31,5 \pm 7,6$ mg/dL a $58,8 \pm 7,0$ mg/dL) ($23,7 \pm 4,4$ mg/dL a $31,5 \pm 7,3$ mg /dL) y la creatinina ($0,32 \pm 0,03$ mg/dL) ($0,38 \pm 0,09$ mg/dL a $0,70 \pm 0,09$ mg/dL) ($0,25 \pm 0,07$ mg/dL a $0,43 \pm 0,08$ mg/dL); y el Eudragit S100, Pluronic F68, sucralosa y manitol solos mostraron valores de BUN sérico de ($24,4 \pm 2,8$ mg/dL), ($29,1 \pm 3,4$ mg/dL), ($33,6 \pm 2,7$ mg/dL), ($41,0 \pm 2,6$ mg/dL) y la creatinina ($0,32 \pm 0,07$ mg/dL), ($0,37 \pm 0,13$ mg/dL), ($0,40 \pm 0,15$ mg/dL), ($0,56 \pm 0,13$ mg/dL).

Sorprendentemente, la naringenina, el kaempferol o la luteolina, en combinación con Eudragit S100 y Pluronic F68, mostraron efectos mejorados en la recuperación de la función renal, muy cercanos o incluso mejores que un nivel normal, en comparación con los compuestos solos. Específicamente, una combinación de Naringenina, Pluronic F68 y Eudragit S100 mostró el valor de BUN sérico de ($20,3 \pm 4,1$ mg/dL) y creatinina de ($0,22 \pm 0,04$ mg/dL), una combinación de Kaempferol, Manitol y Sucralosa mostró valores de BUN sérico de ($16,2 \pm 2,8$ mg/dL) y creatinina de ($0,18 \pm 0,03$ mg/dL), una combinación de Naringenina, Manitol y Sucralosa mostró valores de BUN sérico de ($15,0 \pm 3,0$ mg/dL) y creatinina de ($0,19 \pm 0,03$ mg/dL), y una combinación de Eudragit S100, sucralosa y luteolina mostraron valores de BUN sérico de ($16,7 \pm 2,8$ mg/dL) y

la creatinina de ($0,19 \pm 0,03$ mg/dL), muy cercanos o incluso mejores que un nivel normal.

	Creatinina(mg/dL)	BUN (mg/dL)
Nefrotoxicidad		
Control normal	0.29 ± 0.04	18.7 ± 2.5
Toxicidad por APAP	<u>1.13 ± 0.17</u>	<u>87.8 ± 6.6</u>
Control Positivo: NAC	0.64 ± 0.05	48.4 ± 9.8
Compuesto solo	Creatinina(mg/dL)	BUN (mg/dL)
Naringenina	0.32 ± 0.03	36.0 ± 7.8
Kaempferol (dosis alta)	0.38 ± 0.09	31.5 ± 7.6
Kaempferol (dosis baja)	0.70 ± 0.09	58.8 ± 7.0
Luteolina(alta)	0.25 ± 0.07	23.7 ± 4.4
Luteolina(baja)	0.43 ± 0.08	31.5 ± 7.3
- Eudragit S100	0.32 ± 0.07	24.4 ± 2.8
- Pluronic F68	0.37 ± 0.13	29.1 ± 3.4
- Sucralosa (S)	0.40 ± 0.15	33.6 ± 2.7
- Manitol (M)	0.56 ± 0.13	41.0 ± 2.6
Combinación de compuestos	Creatinina(mg/dL)	BUN (mg/dL)
Naringenina + Pluronic F68 + Eudragit S100	0.22 ± 0.04	20.3 ± 4.1
Kaempferol + M + S	0.18 ± 0.03	16.2 ± 2.8
Naringenin + M + S	0.19 ± 0.03	15.0 ± 3.0
Eudragit S100+Luteolina+ S	0.19 ± 0.03	16.7 ± 2.8

Además, como se muestra en los resultados del examen histológico de la Fig. 1, se analizaron lesiones renales graves incluyendo necrosis, congestión y extravasación de glóbulos rojos en el grupo de sobredosis de APAP (Fig. 1B), en donde dichas lesiones

renales se redujeron en gran medida y con un comportamiento cercano al estado normal en el grupo que recibió la composición de la presente invención (Fig. 1D), una combinación de Eudragit S100, sucralosa y luteolina.

Por el contrario, la N-acetilcisteína (NAC), un antídoto conocido de la hepatotoxicidad (página 1, líneas 21 a 24 de la especificación de la solicitud), que tiene un valor de BUN sérico de $(48,4 \pm 9,8 \text{ mg/dL})$ y creatinina de $(0,64 \pm 0,05 \text{ mg/dL})$, no logró reducir el nivel de creatinina o el nivel de nitrógeno ureico en sangre (BUN) ni recuperar las lesiones renales inducidas por APAP o su derivado a un nivel normal.

Los resultados indican que la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad no son lo mismo y un antídoto de la hepatotoxicidad que se sabe que presenta efectos anti-hepatotóxicos no necesariamente reduce el nivel de creatinina o el nivel de BUN, ni recupera las lesiones renales inducidas por APAP o sus derivados a un nivel normal. D1 y D3 no sugieren los efectos mejorados de la composición de la presente invención en el tratamiento de la nefrotoxicidad. Sin tales sugerencias, un experto en la materia no habría tenido expectativas razonables de éxito con respecto a la invención reivindicada. La presente invención es impredecible a partir de las referencias citadas.

Por lo tanto, la presente invención tiene una actividad inventiva.

De esta forma, teniendo en cuenta que los documentos D1, D2 y D3 **no mencionan, describen o sugieren**, en forma individual o en combinación, todas las características técnicas reclamadas en el nuevo capítulo reivindicatorio presentado por el solicitante, **las nuevas reivindicaciones presentadas son novedosas, e inventivas sobre el estado del arte**.

En este sentido, y siguiendo el Manual Andino de Patentes, la presente invención tal y como se encuentra definida en las reivindicaciones 1 a 3, tiene diferencias con el estado del arte e implicó un nivel inventivo durante su desarrollo, por lo cual debe ser considerada como novedosa e inventiva según las disposiciones de los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486.

6. Conclusión

Con las modificaciones introducidas y los argumentos presentados puede concluirse que:

- i) La materia objeto de las actuales reivindicaciones es clara, concisa y cuenta con el debido sustento en el capítulo descriptivo, cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 30 de la Decisión 486;
- ii) Las reivindicaciones actuales son patentables sobre D1, D2 y D3 cumpliendo así con los requerimientos del Artículo 16 y 18 de la Decisión 486.

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.

7. Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por tres (3) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Comprobante de pago por concepto de modificación.

Señora Directora,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

Un ingrediente activo, que comprende naringenina, Kaempferol o luteolina, en combinación con poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, manitol y/o sucralosa; y

Un vehículo farmacéuticamente aceptable,

En donde la composición comprende de 0.1% a 100% en peso del ingrediente activo en base al peso total de la composición.

2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo incluye una combinación de poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y Naringenina.

3. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente activo es una combinación seleccionada del grupo que consiste en:

- una combinación de copolímero de poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), sucralosa y Luteolina;
- una combinación de Kaempferol, Manitol y sucralosa; y
- una combinación de Naringenina, Manitol y sucralosa.

**MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA PREVENIR, REDUCIR O ERRADICAR LA TOXICIDAD
CAUSADA POR ACETAMINOFÉN (APAP)**

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reclama prioridad a la Solicitud Provisional Estadounidense No. 62/630,489, presentada el 14 de febrero del 2018, el contenido de la cual se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El acetaminofén (también conocido como Panadol) también se denomina paracetamol o N-acetil-para-aminofenol (APAP) y es el fármaco más ampliamente utilizado en el mercado para aliviar el dolor y reducir la fiebre. Cada año, se reportan numerosos casos de intoxicación por fármacos o suicidio debido al uso inapropiado de APAP y toxicidad, por ejemplo, hepatotoxicidad y nefrotoxicidad causadas por APAP, es la causa principal de enfermedades severas y muerte. Un número de estudios clínicos han demostrado que la hepatotoxicidad inducida por APAP se puede prevenir y el diagnóstico temprano junto con una administración en tiempo real del antídoto, N-acetilcisteína (NAC), pueden prevenir la ocurrencia de hepatotoxicidad.

La detección temprana de sobredosis de acetaminofén es necesaria porque la mejor prognosis puede lograrse si el antídoto se da dentro de las 8 horas después del envenenamiento. Los primeros signos de intoxicación por el fármaco incluyen malestar, náuseas y vómito. Sin embargo, algunos pacientes pueden no mostrar signos de intoxicación en la etapa temprana (etapa 1) aún si sus concentraciones de acetaminofén en sangre están a en los niveles de envenenamiento y su función anormal del hígado es aparentemente anormal. Los signos de hepatotoxicidad, tales como dolor abdominal, vómito persistente, ictericia, dolor del cuadrante superior derecho, usualmente se hacen evidentes 24-48 horas después de la ingestión de una cantidad significativa de acetaminofén (etapa 2). La aminotransferasa sérica usualmente empieza a aumentar 16 horas después de la administración con síntomas clínicos. La etapa 3 usualmente ocurre 3-4 días después de la administración y el grado de daño hepático, así como la prognosis serán bien pronosticadas en el momento. Los signos hepatotoxicidad progresan de síntomas moderados con valores elevados de función del hígado ($AST > 1,000IU/L$) a una hepatitis fulminante aguda acompañada por acidosis metabólica, ictericia, hiperglucemia, $AST > 1,000IU/L$, coagulación anormal y lesiones hepáticas/cerebro. La etapa 4 ocasionará insuficiencia renal oliguria o muerte en casos severos.

Algunos pacientes con intoxicación por acetaminofén solo muestran un daño moderado del hígado, pero con una severa toxicidad renal que es principalmente causada por el metabolismo directo de APAP en P-450s (citocromo P450s, CYPs) del túbulo renal. Sin embargo, también puede presentarse insuficiencia renal aguda a partir del síndrome hepatorenal causado por insuficiencia renal aguda y la excreción fraccional de Na (FeNa) se puede utilizar para la diferenciación del daño renal primario (FeNa > 1) del síndrome hepatorenal (FeNa > 1). La fórmula de cálculo para FeNa (Sodio urinario ÷ Creatinina urinaria) ÷ (sodio en plasma ÷ creatinina en plasma) x 100.

La concentración pico de acetaminofén en sangre se logra 1-2 horas después de la administración oral y una cantidad significativa es eliminada por el hígado, más del 90% se conjuga a glucurónido y sulfato para formar metabolitos no tóxicos y solo menos del 5% se elimina por diferentes CYPs, incluyendo CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4, y entre los cuales CYP2E1 y CYP1A2 son las enzimas principales para el metabolismo. El metabolito producido por estas enzimas, N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) es un electrófilo muy activo. Bajo condiciones normales, NAPQI reaccionará inmediatamente con glutatona en la célula y formará mercaptido no tóxico. La sobredosis de acetaminofén hace que la velocidad de consumo de la glutatona sea mayor que su velocidad de síntesis y cuando el nivel de glutatona de la célula es menor que la escala normal del 30%, NAPQI se unirá a las moléculas grandes o ácidos nucleicos que contienen cisteína y conduce a daño del hígado. A partir de cepas histoquímicas, NAPQI se unirá al grupo tiol de cisteína y formará un enlace covalente en áreas centrilobulares antes de la ocurrencia de necrosis de célula hepática.

Los pacientes con enfermedad hepática, adicción al alcohol o quienes están tomando fármacos que pueden inducir la actividad de P450, tales como carbamazepina, etanol, Isoniazid, Fenobarbital (puede ser otros barbituratos), Fenitoina, Sulfonilureas, Rifampin y Primidona son los grupos susceptibles de desarrollar hepatotoxicidad severa causada por APAP y pueden fácilmente morir si el paciente también desarrolla complicaciones tales como síndrome de dificultad respiratoria en adultos, edema cerebral, sangrado incontrolable, infección o síndrome de disfunción de órgano múltiple (MODS). Tomar alcohol, por ejemplo, el alcohol principalmente se elimina a través de CYP2E1 del hígado y su mecanismo de intoxicación por APAP se divide en tres etapas: en la primera etapa el alcohol compite los receptores para CYP2E1 con APAP en el hígado y la concentración de NAPQI reducirá durante la etapa, en la segunda etapa el alcohol prolonga la vida media de CYP2E1 de 7 horas a 37 horas, lo cual incrementa el nivel de CYP2E1 en el hígado y la concentración de NAPQI se incrementará lentamente durante esta etapa, y la tercera etapa, durante el retiro del alcohol, más CYP2E1 se encuentra en el hígado para eliminar el acetaminofén y consecuentemente los metabolitos tóxicos del acetaminofén se incrementan significativamente y conduce a daño del hígado. Estudios recientes han mostrado que el sulfuro de dialilo puede, con eficacia, prevenir la hepatotoxicidad causada por el acetaminofén en ratones y además demostraron que el sulfuro de dialilo puede inhibir la actividad de CYP2E1. Se especula que el mecanismo de protección del sulfuro de dialilo contra la hepatotoxicidad inducida por acetaminofén es a través de la inhibición de la producción del intermediario NAPQI del acetaminofén. Estudios previos han sugerido mediante la inhibición del consumo de glutatona reducida en células hepáticas, activación de oxidación,

disfunción mitocondrial y daño al ADN causado por NAPQI se puede reducir y subsecuentemente minimizar el daño al hígado inducido por acetaminofén. Por ejemplo, *Panax notoginseng*, adenosina y sus derivados, monofosfato de adenosina, difosfato de adenosina y trifosfato de adenosina, pueden prevenir el daño al hígado inducido por acetaminofén a través de este mecanismo de protección.

- 5 Sigue habiendo la necesidad de resolver la toxicidad de APAP y de proporcionar un enfoque analgésico efectivo y una preparación de APAP con toxicidad reducida o libre de toxicidad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 10 A continuación se muestra la modalidad que ilustra la presente invención. Sin embargo, se debe entender que la presente invención no está limitada a la modalidad preferida mostrada. En el dibujo:

La Figura 1 muestra resultados de un examen histológico en donde (Figura 1A) es la estructura normal del riñón en un grupo de control normal; (Figura 1B) es la sección teñida del riñón de acetaminofén 1g/kg grupo. Se observaron necrosis severa, congestión y extravasación de glóbulos rojos; (Figura 1C) sección teñida del riñón de acetaminofén 1g/kg y grupo NAC. Se observaron degeneraciones de leves a moderadas; y (Figura 1D) sección teñida del riñón de acetaminofén 1g/kg y grupo de compuesto de prueba, una combinación de Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), sacarosa y Luteolin. Las estructuras del riñón fueron similares a las del grupo de control normal. Hematoxilina y eosina. Amplificación 200x.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- En un aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir, reducir o disminuir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP) o su derivado, que comprende administrar a un sujeto, con la necesidad de esto, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina, Kaempferol, Manitol, Sacarosa, Luteolin, mentol, monolaurato de sorbitán de polietilenglicol (Tween 20), Celulosa microcristalina, Éter laurílico de polioxietileno, Sacarina, Aceite de ricino hidrogenado polioxil 40, Crospovidona, Glicolato de almidón de sodio, Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Croscarmelosa sódica, Hidroxipropilcelulosa baja sustituida, Almidón pregelatinizado, Dextratos NF hidratados, Ácido cítrico, Derivado de aceite de ricino polioxietileno, Sílice pirógena hidrófila con una superficie específica de 200 m²/g, Monoestearato de etilenglicol, Ácido sórbico, Aceite de limón, Hidroxipropilcelulosa, Sorbitol, Acesulfamo potásico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Monohidrato de lactosa, Maltodextrina, Éter hexadecil de polietilenglicol, Polioxietileno 10 estearil éter, Monooleato de polioxietileno (20) sorbitán, Monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán, PEG 400, PEG 4000, PEG 8000, Monoestearato de sorbitán, Benzoato de sodio, Hidroxietilmetilcelulosa, Metilcelulosa, Monooleato de sorbitán, Ciclamato de sodio, Gliceril behenato, Rojo óxido, Monoestearato de glicerina, Polímero de 1-vinil-2-pirrolidona con acetato de vinilo, Acetato de almidón, Estearato de magnesio, Lauril sulfato de sodio, Polivinilpirrolidona, PEG 2000 y cualquier combinación de los mismos, en una cantidad efectiva para prevenir, reducir o erradicar la

toxicidad causada por APAP.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir, reducir o disminuir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP) o su derivado, que comprende administrar a un sujeto, con la necesidad de esto, un compuesto seleccionado del grupo que consiste en Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina, Kaempferol, Manitol, Sacarosa, Luteolin y cualquier combinación de los mismos, en una cantidad efectiva para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por APAP.

En algunas modalidades, el compuesto incluye un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina, Kaempferol y cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto incluye un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en Manitol, Sacarosa, Luteolin y cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir, reducir o disminuir o erradicar la toxicidad causada por el acetaminofén (APAP) o su derivado, que comprende administrar a un sujeto, con la necesidad de esto, un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste de Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina, Kaempferol y cualquier combinación de los mismos, en una cantidad efectiva para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por APAP.

En algunas modalidades, la toxicidad es nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad.

En algunas modalidades, el primer compuesto incluye una combinación de Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y Naringenina.

En algunas modalidades, el método de la presente invención comprende además administrar al sujeto un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en Manitol, Sacarosa, Luteolin y cualquier combinación de los mismos.

En algunas modalidades, el primer compuesto y el segundo compuesto administrados al sujeto es una combinación seleccionada del grupo que consiste en:

- (i) una combinación de Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y sacarosa;
- (ii) una combinación de Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y sacarosa;
- (iii) una combinación de Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) y manitol;
- (iv) una combinación de Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y manitol;
- (v) una combinación de Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), sacarosa y Luteolin;
- (vi) una combinación de Kaempferol, Manitol y Sacarosa; y
- (v) una combinación de Naringenina, Manitol y Sacarosa.

También se proporciona el uso de un compuesto (un primer compuesto y/o un segundo compuesto y/o cualquier combinación de los mismos) como se describe aquí para la fabricación de un medicamento (por ejemplo, un antídoto) para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP) o su derivado (por ejemplo, como un preventivo o inhibidor de toxicidad). Además, se proporciona una composición para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP) o su derivado,

que comprende un compuesto (un primer compuesto y/o un segundo compuesto y/o cualquier combinación de los mismos) como aquí se describe. En particular, opcionalmente se utiliza un primer compuesto en combinación con un segundo compuesto como aquí se describe.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para prevenir, reducir o erradicar la nefrotoxicidad causada por acetaminofén (APAP), que comprende administrar a un sujeto, con la necesidad de esto, un compuesto (un primer compuesto y/o un segundo compuesto y/o cualquier combinación de los mismos), en una cantidad efectiva para prevenir, reducir o erradicar la nefrotoxicidad causada por APAP.

En algunas modalidades, el compuesto incluye un primer compuesto seleccionado del grupo que consiste en Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina, Kaempferol y cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, el compuesto incluye un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste de un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste de Manitol, Sacarosa, Luteolin y cualquier combinación de los mismos.

También se proporciona un compuesto (un primer compuesto y/o un segundo compuesto y/o cualquier combinación de los mismos) como aquí se describe para fabricar un medicamento (un antídoto) para prevenir, reducir o erradicar la nefrotoxicidad causada por acetaminofén (APAP) o su derivado (por ejemplo, como un preventivo o inhibidor de toxicidad por acetaminofén). Además, se proporciona una composición para prevenir, reducir o erradicar la nefrotoxicidad causada por acetaminofén (APAP) que comprende un compuesto (un primer compuesto y/o un segundo compuesto y/o cualquier combinación de los mismos) como aquí se describe.

En un aspecto más, la presente invención proporciona un método para administrar APAP para tratar una condición tratable mediante APAP en combinación con uno o más compuestos de antídoto como aquí se describe. También se proporciona una combinación de APAP en combinación con uno o más compuestos de antídoto como aquí se describe.

Los detalles de una o más modalidades de la invención se establecen en la descripción a continuación. Otros aspectos o ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de las varias modalidades y también de las reivindicaciones anexas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente tienen los mismos significados como comúnmente se entiende por un experto en la materia a la cual pertenece esta invención.

Como se utiliza en la presente, los artículos “un” y “una” se refieren a uno o más de uno (*es decir*, al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “comprende” o “que comprende” generalmente se utiliza en el sentido de incluye/que incluye, lo cual significa que permite la presencia de una o más características, ingredientes o

componentes. El término “comprende” o “que comprende” abarca el término “consiste en” o “que consiste en”.

Como se utiliza en la presente, el término “alrededor de” o “aproximadamente” se refiere a un grado de desviación aceptable que será entendido por expertos en la materia, que puede variar a cierto grado dependiendo del contexto en el cual se usa. En general, “alrededor de” o “aproximadamente” puede significar un valor numérico que tiene una escala de $\pm 10\%$ alrededor del valor citado.

La presente invención describe que uno o más de los compuestos, como aquí se describe, tienen efectos para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por acetaminofén (APAP). De esta forma, la presente invención proporciona el uso de uno o más de los compuestos, como aquí se describe, para fabricar un medicamento (por ejemplo, antídoto) para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por APAP (por ejemplo, como un preventivo o inhibidor de toxicidad por acetaminofén). La presente invención también proporciona un método para prevenir, reducir o erradicar la toxicidad causada por APAP al administrar a un sujeto, con la necesidad de esto, una cantidad efectiva de uno o más de los compuestos como aquí se describe. La presente invención proporciona además una composición que comprende uno o más de los compuestos como se describe en la presente para usarse para prevenir, reducir o erradicar toxicidad causada por APAP.

Como se utiliza en la presente, el término “acetaminofén (APAP)” pretende incluir los derivados químicos de la estructura del acetaminofén teniendo el efecto farmacéutico equivalente.

Como se utiliza en la presente, la toxicidad causada por APAP puede incluir nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad. La neurotoxicidad y la hepatotoxicidad pueden incluir tanto toxicidad funcional como cambios histológicos en el riñón e hígado. Los daños al hígado pueden incluir lesiones, daños o pérdida de células o tejidos hepáticos, conduciendo a funciones anormales del hígado o contenidos de proteínas hepáticas. En algunas modalidades, las lesiones del hígado, como aquí se describe, son lesiones agudas del hígado que representan lesiones del hígado de inicio relativamente rápido, por ejemplo, menos de 12 semanas, particularmente menos de 6 semanas de duración desde el momento del inicio de los síntomas. En algunas modalidades, los pacientes con lesiones agudas del hígado no tienen antecedentes de enfermedades hepáticas crónicas. La función del hígado puede determinarse a través de muchos ensayos de rutina, tales como análisis de alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato transaminasa (AST) para función del hígado. Las lesiones en el riñón pueden incluir lesiones, daños o pérdida de células o tejidos renales, conduciendo a funciones renales anormales. Dichas lesiones renales pueden ser identificadas, por ejemplo, a través de una disminución en la velocidad de filtración glomerular, una reducción en la salida de orina, un aumento de creatinina en suero, un aumento de cistatina C en suero, etc. En algunas modalidades, las lesiones renales, como aquí se describe, son lesiones renales agudas, las cuales representan una disminución abrupta o rápida de la función de filtración renal, por ejemplo, en 14 días, de preferencia en 7 días, muy preferiblemente en 72 horas y de preferencia en 48 horas. La función renal puede determinarse a través de muchos ensayos de rutina, tales como la medición de creatinina o nitrógeno de urea en sangre (BUN).

Un nivel elevado de un índice o condición de toxicidad se puede utilizar como un indicador de la

inducción u ocurrencia de la toxicidad (un estado tóxico) que se compara con la referencia a un nivel de control (o normal) de la misma. Como se utiliza en la presente, un “nivel normal” o “nivel de control” significa un valor dentro de una escala aceptable de valores que un experto en la materia y/o un profesional médico, por ejemplo, un doctor, esperaría que un individuo saludable o población de características físicas similares e historial médico pueda tener. Un nivel “reducido” de un índice o condición de toxicidad se puede utilizar como un indicador de reducción o eliminación de toxicidad cuando se compara con aquel de un estado tóxico. Especialmente, cuando un nivel reducido de un índice o condición de toxicidad se acerca o aún se hace más bajo que un nivel normal o nivel de control, se puede considerar que la toxicidad se ha “erradicado”.

Como se utiliza en la presente, la toxicidad, tal como nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad, puede ser causada por una sobredosis de APAP. La sobredosis puede referirse a la administración de una dosis mayor que una dosis útil o estándar que es una dosis efectiva aprobada por una autoridad reglamentaria de fármacos, tal como la Administración de Alimentos y Medicamentos, o prescrita por un médico para el tratamiento o prevención de una condición de enfermedades o alivio de sus síntomas. Por ejemplo, las tabletas de paracetamol son los fármacos de APAP actualmente aprobados en el mercado para administración oral, la dosis estándar de las cuales es de 500 mg a 1 g de paracetamol que se toma cada 4-6 horas según sea requerido, hasta un máximo de 4 g al día, para un ser humano adulto. La sobredosis de APAP puede representar una dosis mayor que una dosis útil o estándar de APAP, por ejemplo, 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100% o más.

Como se utiliza en la presente, el término “tratar” se refiere a las medidas terapéuticas para una enfermedad o los síntomas o condiciones de una enfermedad, las cuales incluyen, pero no se limitan a, aplicar o administrar uno o más agentes activos a un sujeto que padece la enfermedad o los síntomas o condiciones de la enfermedad o la exacerbación de la enfermedad. El propósito de las medidas terapéuticas es tratar, curar, mitigar, aliviar, alterar, remediar, aminorar, mejorar o afectar la enfermedad, los síntomas o condiciones de la enfermedad, discapacidad causada por la enfermedad o exacerbación de la enfermedad.

Como se utiliza en la presente, el término “individuo” o “sujeto” incluye seres humanos o animales no humanos, en particular mamíferos, por ejemplo, animales de compañía (tales como perros, gatos y similares), animales de granja (tales como ganado, ovejas, cerdos, caballos, etc.) o animales de laboratorio (tales como ratas, ratones, cobayos, etc.).

Como se utiliza en la presente, el término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad de un ingrediente activo que logra la eficacia biológica deseada o los efectos terapéuticos en un sujeto que está siendo tratado, por ejemplo, para prevenir o reducir la toxicidad en el hígado o riñón en el sujeto quien recibe la sobredosis de APAP.

Para el propósito de transporte y absorción, una cantidad efectiva de un ingrediente activo de acuerdo con la presente invención puede formularse con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una forma adecuada de una composición farmacéutica. De acuerdo con las vías de administración, la composición farmacéutica de la presente invención de preferencia comprende de aproximadamente

0.1% a aproximadamente 100% en peso del ingrediente activo, con base en el peso total de la composición. Como se utiliza en la presente, el término “farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo es compatible con el ingrediente activo de la composición (y no afecta el efecto del ingrediente activo) y, preferiblemente, el vehículo puede estabilizar el ingrediente activo y es seguro para los sujetos que están siendo tratados. El vehículo puede ser un diluyente, un vehículo, un excipiente o un medio para el ingrediente activo. La composición de la presente invención puede proporcionar el efecto de una liberación rápida, continua o retrasada del ingrediente activo después de administrarse al paciente. De acuerdo con la presente invención, la forma de dicha composición puede ser tabletas, píldoras, polvo, pastillas, paquetes, trociscos, elixires, suspensiones, lociones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina suave y dura, supositorios, fluido esterilizado para inyección y polvo empaquetado.

La composición de la presente invención puede ser suministrada a través de cualquier vía fisiológicamente aceptable, tal como oral, parenteral (tal como intramuscular, intravenosa, subcutánea e intraperitoneal), transdérmica, por supositorio y métodos intranasales. Con respecto a la administración parenteral, preferiblemente se utiliza en la forma de una solución de agua estéril, la cual puede comprender otras sustancias, tales como sales o glucosa suficientes para hacer que la solución sea isotónica a la sangre. La preparación de una composición parenteral apropiada bajo condiciones estériles puede lograrse mediante técnicas farmacológicas estándares bien conocidos por los expertos en la materia, y no se requiere de ningún trabajo creativo extra.

La presente invención también proporciona un método para administrar APAP para tratar una condición (por ejemplo, dolor) que se puede tratar mediante APAP, en donde el APAP se administra en combinación con uno o más compuestos de antídoto, como aquí se describe, ya sea simultánea o secuencialmente. En ciertas modalidades, el APAP puede administrarse en una sobredosis con toxicidad reducida o libre de toxicidad cuando se compara con la administración de la misma dosis de APAP solo sin uno o más compuestos de antídoto como aquí se describe. Por ejemplo, el APAP puede administrarse en más de 4 g diariamente para un humano adulto, por ejemplo, 5 g o más al día, 6 g o más al día, 7 g o más al día, 8 g o más al día, 9 g o más al día o 10 g o más al día.

La presente invención proporciona además una combinación de APAP y uno o más compuestos de antídoto como aquí se describe. En ciertas modalidades, la combinación incluye una cantidad de APAP mayor que una dosis normal para una sola dosis (por ejemplo, 500 mg para un humano adulto), por ejemplo, 600 mg o más, 700 mg o más, 800 mg o más, 900 mg o más, 1,000 mg o más.

La presente invención además se ilustra a través de los siguientes ejemplos, los cuales se proporcionan para el propósito de demostración en lugar de limitación.

Ejemplos

1. Materiales y Métodos

1.1 Animal

Se obtuvieron ratas Sprague-Dawley macho (con un peso de 220-300 g) de Professor Dr. Gonzalez de American Country Health Research Institute (USA), introduce tres ratones macho y cuatro ratones

hembra, los pares voluntariamente se reproducen. Todos los experimentos se realizaron en cumplimiento con los Institutos Nacionales de las Guías de Salud para el tratamiento de animales. Todos los ratones se mantuvieron en un cuarto con control de aire/humedad y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas y se les dejó acceso al alimento y agua ad libitum a través del experimento.

5

1.2 Toxicidad inducida por APAP en un modelo animal

En el estudio de una sola dosis del efecto de antídoto de inhibición de enzima metabólica de APAP en nefrotoxicidad inducida por APAP, las ratas se dividieron aleatoriamente en 3 grupos de tratamiento: (1) un grupo de control normal (NC, n = 5), en donde a las SD-ratas normales se les administró oralmente salina cuatro veces al día para dosis múltiples a un volumen de 1 mL/kg; (2) un grupo de control APAP (APAP, n = 5), en donde a las SD-ratas normales se les administró oralmente APAP en salina a una dosis de 1 g/kg (1,000 mg/kg) para la administración de una sola dosis oral; (3) un grupo de control positivo (NAC, n = 5), en donde a las SD-ratas normales se les administró oralmente APAP y N-acetilcisteína (NAC) en salina a una dosis de 1 g/kg y 140 mg/kg para la administración de una sola dosis oral; (4) los varios grupos de prueba de antídoto seleccionados (cada grupo, n=5), en donde a las SD-ratas normales se les administró APAP en salina a una dosis de 1,000 mg/kg y varios agentes de antídoto, cada uno a una dosis de menos de o equivalente a 200 mg por 60 kg del peso corporal de la persona de la administración de dosis oral individual. Además, de acuerdo con US FDA Guidance for Industry "Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers", la dosis equivalente humana (HED, por sus siglas en inglés) para un humano adulto de 60 kg puede calcularse como sigue: $HED = \text{dosis de animal (1,000 mg/kg en ratas)} \times \text{peso corporal humano (60 kg)} / 6.2 = 9.677 \text{ g}$ (aproximadamente 10 g).

1.3 Muestreo de Sangre

Al final del tratamiento, los animales fueron sacrificados bajo anestesia con éter dietílico. Se recolectó la sangre de los corazones de los ratones en tubos de heparina y el plasma se separó a través de centrifugación a 13,000 x g durante 5 minutos a 4°C. Las alícuotas del plasma se transfirieron a tubos Eppendorf y se almacenaron a -80°C hasta realizar el análisis.

1.4 Investigación bioquímica de suero para función renal

Se midieron los niveles de creatinina en suero y BUN utilizando los kits comerciales (BEN) (Biochemical Enterprise, Milano, Italia) CR280 y BK151 en un analizador bioquímico automático (ChemWell, Palm City, FL) a 340nm y 510nm, respectivamente.

1.5 Determinación de AST y ALT hepática

Las actividades de enzima en plasma (aspartato aminotransferasa [AST] y alanina aminotransferasa [ALT]) se determinaron a 37°C utilizando un equipo Synchron LXi 725 (Beckman Instruments, Palo Alto, CA. USA) con los kits proporcionados por el fabricante.

1.6 Exámenes histológicos

Los grupos de riñón se fijaron en formalina neutra al 10% durante 48-72 horas. Después, los tejidos se cortaron y se procesaron para un examen histopatológico de rutina. Los tejidos se embebieron en cera de parafina y se cortaron secciones con un espesor de 4-5 mm. Todas las secciones de los tejidos se tiñeron con Hematoxilina y Eosina (H&E) y luego se examinaron bajo microscopio óptico (Olympus BX51, Tokio, Japón). Las lesiones renales en las ratas se evaluaron de acuerdo con Zhang et al. (2008) y se clasificaron en cinco categorías utilizando una escala de 0-5, en donde 0 = histología normal y 1 = degeneración de célula epitelial tubular, sin necrosis/apoptosis importante; 2-5: < 25%, <50%, <75% y $\geq 75\%$ de los túbulos mostraron necrosis de célula epitelial tubular/apoptosis, respectivamente, acompañado por otras alteraciones concomitantes.

1.7 Análisis estadístico

Todos los datos están representados en desviación estándar (SD) $\pm$ media y los resultados se calculan utilizando ANOVA para determinar la importancia. Se utilizó el Paquete Estadístico del programa Social Science (versión 13, SPSS Inc.) para los cálculos seguido por una prueba post hoc para examinar la diferencia menos significativa para múltiples comparaciones con el fin de confirmar las diferencias significativas entre los grupos y la diferencia promedio entre los grupos fue importante $p < 0.05$.

2. Resultados

Al final del estudio se midieron los pesos corporales, los pesos relativos del hígado y el riñón de los animales experimentales. No hubo ninguna diferencia significativa estadística en comparación con los animales de control.

La toxicidad, incluyendo nefrotoxicidad y hepatotoxicidad, se indujeron exitosamente a través de la administración oral de APAP a una dosis de 1,000 mg/kg una vez al día para una sola dosis. En el grupo de control de toxicidad, el BUN sérico (87.8 ± 6.6 mg/dL) y creatinina (1.13 ± 0.17 mg/dL) se incrementaron significativamente cuando se comparó con el grupo de control normal (18.7 ± 2.5 y 0.29 ± 0.04 mg/dL, respectivamente) ($p < 0.005$), indicando la ocurrencia de daños renales en el grupo de control de toxicidad; y el nivel de AST plasmático (591.0 ± 59.2 IU/L) y el nivel de ALT plasmática (382.3 ± 32.1 IU/L) se incrementaron significativamente cuando se comparó con el grupo de control normal (190.0 ± 27.2 IU/L y 49.9 ± 4.7 IU/L, respectivamente), indicando la ocurrencia de daño hepático en el grupo de control de toxicidad. Un primer grupo de compuestos, incluyendo Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina y Kaempferol, y un segundo grupo de compuestos, incluyendo manitol, sacarosa y Luteolin, se probaron para su actividad de antídoto contra la toxicidad causada por APAP. La Tabla 1 muestra los resultados.

La Tabla 1 muestra que los compuestos probados son efectivos como antídotos contra toxicidad (nefrotoxicidad y hepatotoxicidad) causada por APAP.

		Creatinina (mg/dL)	BUN (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
		nefrotoxicidad		hepatotoxicidad	
	Control normal	0.29 ± 0.04	18.7 ± 2.5	190.0 ± 27.2	49.9 ± 4.7
	Toxicidad por APAP	<u>1.13 ± 0.17</u>	<u>87.8 ± 6.6</u>	<u>591.0 ± 59.2</u>	<u>382.3 ± 32.1</u>
	Control positivo: NAC	0.64 ± 0.05	48.4 ± 9.8***	423.7 ± 38.1**	206.7 ± 20.1***
15	1er. Comp.	Creatinina (mg/dL)	BUN (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
	Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo)	0.32 ± 0.07***	24.4 ± 2.8***	237.2 ± 20.0***	58.0 ± 5.4***
	Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno	0.37 ± 0.13***	29.1 ± 3.4***	253.2 ± 22.1***	80.1 ± 13.4***
20	Naringenina	0.32 ± 0.03***	36.0 ± 7.8***	231.1 ± 39.0***	63.1 ± 11.6***
	Kaempferol (dosis alta)	0.38 ± 0.09***	31.5 ± 7.6***	332.2 ± 27.1***	82.2 ± 17.6***
	Kaempferol (dosis baja)	0.70 ± 0.09***	58.8 ± 7.0***	395.6 ± 32.6***	179.4 ± 12.9***
	Naringenina+Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno+Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo)	0.22 ± 0.04***	20.3 ± 4.1***	188.0 ± 18.3***	48.2 ± 5.6***
25	2o. Comp.	Creatinina (mg/dL)	BUN (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)
		nefrotoxicidad		hepatotoxicidad	
	Sacarosa (S)	0.40 ± 0.15***	33.6 ± 2.7***	288.4 ± 33.8***	82.8 ± 8.4***
	Manitol (M)	0.56 ± 0.13***	41.0 ± 2.6***	365.7 ± 35.5***	91.9 ± 8.4***
30	Luteolin (alto)	0.25 ± 0.07***	23.7 ± 4.4***	223.8 ± 15.5***	57.1 ± 14.7***
	Luteolin (bajo)	0.43 ± 0.08***	31.5 ± 7.3***	279.1 ± 35.1***	78.9 ± 15.7***
	M+S	0.35 ± 0.08***	28.2 ± 4.2***	242.7 ± 27.7***	57.5 ± 11.6***
35	1er. Comp. + 2o. Comp.	Creatinina (mg/dL)	BUN (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)

Como se muestra en la Tabla 1, los compuestos probados, incluyendo el primer grupo de compuestos (Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo), Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno, Naringenina, Kaempferol) y el segundo grupo de compuestos (manitol, sacarosa, Luteolin)

son efectivos para reducir o erradicar la toxicidad (nefrotoxicidad y hepatotoxicidad) causada por APAP. En particular, una combinación de Naringenina, Copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y Poli(ácido metacrílico-metacrilato de metilo) exhibe actividades superiores de antídoto. Además, uno del primer grupo de compuestos en combinación con uno o más del segundo grupo de compuestos exhibe actividades mejoradas (sinérgicas) de antídoto, mejores que un primer compuesto o un segundo compuesto solo.

Más aún, como se muestra en los resultados del examen histológico de la Figura 1, se observaron lesiones renales severas, incluyendo necrosis, congestión y extravasación de los glóbulos rojos, en el grupo de sobredosis de APAP (Figura 1B). En contraste, dichas lesiones renales se redujeron a un nivel de suaves a moderadas en el grupo NAC (Figura 1C) y enormemente se redujeron a un estado de control de estrecho a normal en el grupo que recibió los compuestos de prueba de la presente invención (Figura 1D).

Dado lo anterior, los compuestos aquí descritos pueden utilizarse como antídotos para prevenir, reducir o erradicar toxicidad (nefrotoxicidad y hepatotoxicidad) causada por APAP. Estos compuestos pertenecen a excipientes farmacéuticamente aceptables o compuestos fenólicos de plantas naturales, los cuales todos se consideran seguros para la salud a través de experimentos con animales. La presente invención, por lo tanto, proporciona métodos y composiciones para prevenir, reducir o erradicar toxicidad causada por acetaminofén (APAP) utilizando uno o más de estos compuestos de antídoto. La presente invención también proporciona un método para administrar APAP para tratar una condición tratable mediante APAP en combinación con uno o más de dichos compuestos de antídoto, con toxicidad reducida o erradicada cuando se compara con la administración de APAP solo. También se proporciona una combinación de APAP y uno o más de dichos compuestos de antídoto.

COMPROBANTE

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCO GNB SUDAMERIS	97444439	190750635	30/09/2023 12:46:52-p.m.

Razón Social: **SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

Usuario Pagador: **66783790**

Descripción del Pago: **SIPI PSE**

Dirección IP: **186.30.145.215**

Total Pagado **\$ 196,000.00**

Descripción	Cantidad	Valor Pagado	Valor Servicio
SIPI PSE	1	\$ 196,000.00	COP\$ 196,000.00

NIT	Medio de Pago	No. Transacción	No. Autorización/CUS	Fecha y Hora
8001760892	BANCO GNB SUDAMERIS	97444439	190750635	30/09/2023 12:46:52-p.m.

Número Id del Pagador

66783790

Identificador de Pago

3411108

Nombre y Apellidos Pagador

CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO

Tipo de Documento Empresa R**Numero de Factura**

1044204

Tipo de Documento Pagador

CC

Numero Id Empresa R**Nombre Empresa R**

SINEW PHARMA INC