

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-091389- -00018-0000

Fecha: 2007-05-17 16:43:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 21

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para
"COMBINACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR P_{2T} Y OTRO AGENTE ANTI-
TROMBÓTICO".-Clase A.61.-Expediente número 00-091.389.-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 11 de Enero de 2007 y a mi memorial de solicitud de plazo de 2 de Abril del mismo año.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico número **02054** bajo los acápites de Claridad de la Solicitud y Nivel Inventivo, me permito presentar los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales no solo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. **CLARIDAD DE LA SOLICITUD**

En relación con las objeciones presentadas por el señor Examinador en contra del requisito de Claridad de la Solicitud, me permito manifestar en primer lugar que las reivindicaciones tal como han sido presentadas son perfectamente claras, debido no solo a que hacen referencia a una combinación farmacológica de compuestos específicos con una aplicación directa en el tratamiento de la trombosis, lo que sin lugar a dudas resulta claro para la persona versada en la materia a quien va dirigida la solicitud, sino además porque ya se ha realizado una limitación considerable del alcance de la solicitud, tal como había sido solicitado por el señor Examinador anteriormente en su Concepto Técnico número **358** de 16 de Marzo de 2006, mediante la modificación hecha sobre la reivindicación 1, de conformidad con la cual se especificó que la **combinación de la invención no abarca cualquier antagonista de los receptores P_{2T}, sino que este componente debe corresponder a un compuesto o derivado de la fórmula (I) en particular.**

No obstante lo anterior, en su Concepto Técnico número **02054**, el señor Examinador manifiesta que "existe falta de claridad respecto del objeto material que en realidad constituye la invención, porque derivado de la cláusula 1 se generan gran diversidad de mezclas las cuales no se les puede atribuir la misma característica esencial".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que a partir de las enseñanzas expuestas en la memoria descriptiva, es claro para la persona versada en la materia que agentes anti-trombóticos como la aspirina o la heparina pueden ser empleados en la presente invención, en combinación con un antagonista del receptor P_{2T} de fórmula (I) específicamente, para conseguir el efecto sinérgico que caracteriza a la combinación desarrollada por el solicitante.

Más aún, revelaciones como las hechas en el último párrafo de la página 5 y el primero de la página 6 de la descripción, enseñan a la persona versada en la materia diversas alternativas adecuadas que pueden ser empleadas para la puesta en marcha de la presente invención, demostrando así que las diferentes combinaciones posibles sí comparten la característica esencial de la solicitud, es decir, **la existencia de un efecto sinérgico cuando se combina un agente anti-trombótico con un antagonista del receptor P_{2T} de fórmula (I).**

Finalmente, en relación con los comentarios expuestos por el señor Examinador en contra de la claridad de la reivindicación 15, me permito manifestar que la misma resulta completamente clara para una persona versada en la materia, toda vez que el proceso para la obtención de la combinación reivindicada se puede definir perfectamente mediante la etapa de mezcla de los componentes que la conforman.

Ahora bien, dado que tal como se demostrará más adelante, la combinación farmacológica objeto de la invención no ha sido sugerida en el estado de la técnica, ni puede llegarse a la misma en forma evidente a partir de las enseñanzas de los documentos citados, es claro que las apreciaciones del señor Examinador según las cuales el proceso "evidencia su aspecto general y derivación indiscutible de los conocimientos que un experto medio podría aplicar en el desarrollo de una formulación farmacéutica" carecen de validez, ya que simplemente el método no puede resultar evidente porque **la combinación en sí misma es inventiva, y por lo tanto, el procedimiento para su obtención también lo es.**

Por todo lo anterior, me permito manifestar que las reivindicaciones tal como se encuentran actualmente presentadas no sólo cumplen con el requisito de claridad, sino que además el alcance definido no va más allá de las enseñanzas de la solicitud como fue originalmente presentada, por lo que una limitación aún mayor a la ya realizada constituiría una privación injustificada de la recompensa a la que es merecedor el solicitante por haber revelado su invención.

4. NIVEL INVENTIVO

- (i) Con el fin de objetar la altura inventiva de la presente solicitud, el señor Examinador ha citado como estado de la técnica más cercano los documentos

WO 9217488 (D1), WO 9418216 (D2) y WO 9616671 (D3), en los cuales se enseñan, **por separado** compuestos con actividad antagonista de los receptores P_{2T} y compuestos con actividad anti-trombótica *per se*, así como las formulaciones farmacéuticas que contienen a estos principio activos en combinación con auxiliares farmacéuticos adecuados.

Sin embargo, nada en estos documentos podría señalar o sugerir a una persona versada en la materia que la combinación de un antagonista de los receptores P_{2TK} de la fórmula (I) con los agentes anti-trombóticos específicos listados en la descripción y las reivindicaciones de la presente solicitud, conduciría al sorprendente efecto sinérgico revelado por el solicitante, dado que en tales referencias no se hace mención alguna acerca de la necesidad de buscar mejoras en las actividades de los compuestos allí revelados.

En efecto, en relación con los documentos citados, me permito manifestar que ninguno de dichos documentos enseña o al menos sugiere **la combinación de un agente anti-trombótico y un antagonista del receptor P_{2T} , mucho menos que este antagonista del receptor P_{2T} deba ser específicamente un compuesto o derivado de la fórmula (I) y muchísimo menos que esta combinación podría exhibir el sorprendente e inesperado efecto sinérgico determinado por el solicitante.**

En este sentido, vale la pena resaltar que tanto el documento **D1** como el documento **D2** se limitan a enseñar la existencia *per se* de compuestos análogos de ATP con capacidad para actuar como antagonistas del receptor P_{2T} , más en ninguno de sus apartes sugieren o al menos mencionan que la actividad de este tipo de compuestos pueda verse notablemente mejorada mediante su combinación con otros agentes anti-trombóticos, tal como sí ha sido enseñado en la presente invención, ya que por el contrario, lo que se hace en dichos documentos es exaltar precisamente la buena actividad de este tipo de sustancias cuando actúan solas, por lo que no se puede derivar a partir de sus enseñanzas la necesidad de lograr algún desarrollo posterior que permita mejorar dicha actividad.

En este sentido, el señor Examinador podrá apreciar sin ninguna dificultad que en el presente caso no se cumple la condición necesaria para establecer una supuesta falta de nivel inventivo, y es que para una persona versada en la materia **no puede derivarse en forma obvia o evidente el objeto de la presente invención a partir de las enseñanzas de estos documentos**, porque sencillamente nada en ellos **podría motivar** a la persona versada en la materia a buscar una alternativa para mejorar la actividad y eficacia de este tipo de sustancias.

En conexión con lo anterior, es claro que los mismos razonamientos aplican perfectamente para el documento **D3**, el cual también se encuentra dirigido a revelar una formulación que contiene el inhibidor de trombina $\text{HOOC-CH}_2\text{-(R)-Cgl-Aze-Pab}$ en combinación con uno o más agentes mejoradores de la absorción, pero que es completamente silenciosa respecto a la posibilidad de combinar un agente inhibidor de trombina como el mencionado, con un antagonista de los receptores $\text{P}_{2\text{T}}$, tal como sí ha sido enseñado en la presente invención.

Más aún, es importante señalar que en **D3** la única sugerencia de combinación que se hace para mejorar la actividad del inhibidor de trombina específico allí mencionado, es la de combinar dicho agente activo con un mejorador de absorción, el cual se selecciona de un amplio grupo de sustancias entre las cuales **no figura ni se hace mención alguna a los antagonistas de los receptores $\text{P}_{2\text{T}}$** , situación que evidencia la falta de relevancia de esta referencia frente a la altura inventiva de la presente solicitud.

Por lo tanto, es claro que **ninguno de los documentos citados, tomados ya sea solos o en combinación, enseñan o al menos sugieren la posibilidad de combinar un antagonista de los receptores $\text{P}_{2\text{T}}$ de la fórmula (I) con un agente anti-trombótico como los relacionados a lo largo de la solicitud con el fin de lograr un efecto mejorado en cuanto a la actividad de tales sustancias en los tratamientos anti-trombóticos.**

- (ii) Por otra parte, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante no "**hizo caso omiso**" de las recomendaciones formuladas por ese Despacho en relación con la determinación de una característica atribuible a la mezcla reivindicada, tal como lo afirma en su Concepto Técnico número **02054**, ya que por el contrario, mediante la respuesta presentada por el solicitante de fecha 9 de Junio de 2006, no solo limitó considerablemente el alcance de la solicitud al definir que las combinaciones farmacológicas reivindicadas contienen solamente **un antagonista del receptor $\text{P}_{2\text{T}}$ de fórmula (I) con un agente anti-trombótico**, sino que además presentó argumentos claros y directos acerca de la forma de apreciar de manera correcta tanto el objeto como el alcance de la presente invención, así como el aporte de la misma al estado de la técnica. Sin embargo, dichos argumentos no fueron considerados en su verdadera dimensión por parte del señor Examinador, conduciendo de esta forma a las erróneas apreciaciones consignadas en el Concepto Técnico ya mencionado en contra de la patentabilidad de la solicitud bajo discusión.

En conexión con lo anterior, me permito señalar como primera medida que las reivindicaciones han sido limitadas a una combinación de un antagonista del receptor P_{2T} específico y compuestos anti-trombóticos específicos que son listados en la descripción y las reivindicaciones, demostrando así que el solicitante sí atendió a las sugerencias realizadas por el señor Examinador en relación con la determinación de una característica atribuible a la mezcla reivindicada.

En segundo lugar, y con el fin de ilustrar las propiedades ventajosas de tal combinación, me permito presentar adjunto a esta respuesta el Apéndice 1, el cual demuestra que una combinación de un antagonista del receptor P_{2T} y melagatran resulta en un efecto anti-trombótico mayor que el de cualquiera de las dos formulaciones administradas solas, es decir, en la ausencia de la otra formulación, esto es, presenta un claro efecto sinérgico. Los resultados arrojados por dicho estudio se discutirán más adelante en este mismo documento.

Por lo tanto, a partir de los datos anexados es claro que tal combinación mencionada, posee un efecto sinérgico, que no puede resultar obvio para una persona versada en la materia que considere las revelaciones hechas por los documentos **D1** a **D3** citados por el señor Examinador, toda vez que este tipo de efectos no pueden ser previsibles y, como lo sabe una persona con conocimientos normales en la materia, solamente se pueden determinar experimentalmente, lo que corrobora el hecho de que este sorprendente resultado no puede derivarse en forma evidente del estado de la técnica.

- (iii) Como otro argumento para tratar de desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud, el señor Examinador manifiesta en su Concepto Técnico que "siendo que el interesado no argumentó el efecto sinérgico al momento de la presentación de la solicitud..., resulta evidente que el hecho de combinar dos principio activos con efecto farmacológico análogo se deriva evidentemente de los conocimientos que una persona versada en la materia adquiere cuando estudia los principios farmacológicos de la coagulación y la agregación plaquetaria".

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que el solicitante **sí argumentó y demostró el efecto sinérgico de las combinaciones de la presente invención**, mediante la presentación del artículo "*Synergistic action between inhibition of $P2Y_{12}/P2Y_1$ and $P2Y_{12}$ /thrombin in ADP- and thrombin-induced human platelet activation*" del cual se anexó copia junto con el memorial de respuesta de 9 de Junio de 2006.

En dicha oportunidad, se señaló claramente que la combinación de un antagonista del receptor P_{2T} (la sal tetrasódica del compuesto A en la página 5, líneas 14-15 de la presente solicitud y referido como AR-C69931MX en el artículo) y otro agente antitrombótico (melagatran) resulta en un mayor efecto antitrombótico que el que se esperaría para la suma de los efectos observados para cada una de las dos actividades, cuando dichos compuestos son administrados individualmente, resaltando el hecho de que esta información muestra que la concentración de AR-C69931MX solo, requerida para alcanzar cierto nivel de inhibición y la concentración de melagatran solo también requerida para alcanzar un cierto nivel de inhibición, **puede ser ampliamente reducida cuando las actividades se combinan.**

De manera específica, se llamó la atención al hecho de que en dicho artículo se presentaron datos para nueve combinaciones de concentraciones de AR-C69931MX y melagatran, administrados a diferentes sujetos, señalando que tal como se explica en el artículo, un factor sinérgico menor a 1, indica sinergia real y que para las pruebas realizadas se logró determinar un factor sinérgico promedio de **0.58** para dichas pruebas, confirmando de esta forma que la combinación reivindicada **sí presenta un efecto sinérgico inesperado y sorprendente.**

De esta manera, es claro que el solicitante ya había demostrado en forma contundente que las combinaciones de la invención sí poseen el efecto sinérgico alegado, siendo este un hecho más que suficiente para reconocer la altura inventiva de la presente solicitud, tal como me permito resaltar a continuación con base en las enseñanzas del **Manual Andino de Patentes.**

- (iv) Sobre este hecho particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a lo establecido en el **Manual Andino de Patentes**, relevante publicación elaborada por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite **"10.8 Nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología"** en relación con el estudio del requisito de nivel inventivo, lo siguiente:

"10.8.1 Química"

a) **¿Cuándo un compuesto químico o composición química tiene nivel inventivo?**

- el compuesto tiene una estructura inesperada (caso poco frecuente);
o,

- **presenta un efecto inesperado**, (es el caso más frecuente sobre todo si el compuesto es similar a otros del estado de la técnica. El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual pero con una mejora en los resultados).

Las composiciones suelen presentar nivel inventivo por la presencia de un efecto sinérgico. El efecto que presentan es superior al que se podría esperar si se sumaran los efectos o actividades de sus componentes tomados por separado"*

(resaltado fuera de texto).

Tal como lo podrá apreciar el señor Examinador a partir de los datos presentados en el Apéndice 1 adjunto a esta respuesta, tanto en la Tabla 1 como en las Figuras 1 y 2 se puede apreciar que para un amplio rango de concentraciones, la combinación de melagatran y AR-C69931 presenta un efecto que efectivamente puede ser calificado como sinérgico frente a la actividad sumada de estos dos componentes por separado, toda vez que resulta mayor cuando están juntos en la combinación que cuando cada uno actúa por separado y se adicionan sus efectos individuales.

En este sentido, es claro que el objeto de la presente solicitud cumple efectivamente con el requisito de nivel inventivo no solamente porque la combinación tal como ha sido descrita por el solicitante no ha sido sugerida en ninguno de los documentos citados, sino además porque tal como ha sido demostrado mediante los datos presentados, es consecuente con los criterios de evaluación expuestos en el **Manual Andino de Patentes** en cuanto a la patentabilidad de composiciones químicas que presentan un efecto sinérgico, tal como efectivamente ocurre para las combinaciones reivindicadas en la presente solicitud.

Ahora bien, no obstante el hecho de que se ha demostrado en forma contundente, tanto en el presente escrito como en mi memorial presentado el 9 de Junio de 2006, que las combinaciones farmacológicas de la presente invención efectivamente presentan un efecto sinérgico frente a los componentes individuales que las conforman, el señor Examinador ha establecido en su Concepto Técnico número **02054** que "En consecuencia, siendo que el interesado no especifica la materia que realmente constituye el objeto de su invención y por el contrario reclama protección para todas las mezclas posibles de compuestos de fórmula (I) con la categoría farmacológica

* COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, páginas 82 y 83.

de los antiagregantes plaquetarios y dada la forma tan general como se reivindica y la falta de argumentación técnica en torno a un efecto inesperado como el sinergismo, se informa al interesado que los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados" (resaltado fuera de texto).

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la información proporcionada en la Tabla 1 del Apéndice 1, al igual que a las Figuras acompañantes, en donde se puede apreciar que en un amplio rango dentro de las concentraciones estudiadas, se obtiene un efecto inhibitorio mayor que el de la suma de los componentes por separado, siendo la única excepción la condición en la cual hay una concentración de 2.5 nmol/L de AR-C69931MX y 10 nmol/L de melagatran, es decir, en el extremo final del rango de concentraciones evaluado y en un valor de concentraciones considerablemente alto para fines prácticos.

Tabla 1. Efecto inhibitor de diferentes combinaciones del antagonista P2Y₁₂, del AR-C69931MX, y del inhibidor de trombina, melagatran, sobre la activación de plaquetas inducida por trombina 2 nmol/L.

	Melagatran (nmol/L)			
AR-C69931MX (nmol/L)	0	5	8	10
0	-	28 ± 9	43 ± 6	55 ± 9
1	19 ± 6	60 ± 5	73 ± 3	77 ± 4
1.8	31 ± 7	76 ± 3	84 ± 2	86 ± 1
2.5	40 ± 6	80 ± 3	87 ± 1	87 ± 2

Por lo tanto es claro que el solicitante si ha señalado a este Despacho cual es el objeto de la invención, ha hecho una limitación considerable al alcance del mismo al haber modificado la reivindicación 1 original y ha presentado argumentos técnicos soportados en datos experimentales que demuestran el efecto sinérgico de la combinación reivindicada.

5. CONCLUSIÓN

En primer lugar, se ha demostrado que las reivindicaciones de la presente invención son completamente claras para una persona versada en la materia interesada en la materia revelada por el solicitante, ya que a partir de la forma como ha sido definida, se puede comprender perfectamente cual es el verdadero alcance de la solicitud, así como también se puede encontrar el sustento apropiado para dicho alcance en la memoria descriptiva.

APENDICE 1

Método

Anticuerpos

Los anticuerpos de proteína clorofila peridina (perCP) anti-CD42a (clón Beb1) y de fluoresceína isotiocianato (FITC) anti $\alpha_{IIb}\beta_3$ (clón PAC-1) fueron adquiridos de BD Pharmigen (San Diego, CA, Estados Unidos de América).

Reactivos

La ADP, Adenosina 3',5'- difosfato (A3P5P), y la albúmina sérica bovina (BSA) fueron adquiridos de Sigma Chemical Company (St Louis, MO, Estados Unidos de América). La α -trombina humana fue adquirida de Haematologic Technologies Incorporated (Essex Junction, VT, Estados Unidos de América). El inhibidor de la polimerización de la fibrina Pefablock FG (GPRP) fue adquirido de Pentapharm (Basilea, Suiza). El AR-C69931MX y el melagatran fueron producidos por AstraZeneca.

Recolección de sangre

Este estudio fue llevado a cabo empleando muestras de sangre obtenidas de voluntarios adultos saludables. El consentimiento informado fue obtenido de todos los participantes en el estudio, el cual fue llevado a cabo de acuerdo con las normas éticas locales. La sangre fue recolectada por medio de venopunción a través de una aguja mariposa de calibre 17, sin un torniquete para minimizar la activación de las plaquetas. Los primeros 2 mL de sangre fueron descartados antes de recolectar alícuotas de 4.5 mL en tubos que contenían 0.5 mL de citrato de sodio 0.129 mol/L. Dentro de 1 minuto de recolección, la sangre fue diluida 1:10 con solución amortiguadora de Tyrodes modificada (TB; NaCl 137 mmol/L, KCl 2.8 mmol/L, MgCl₂ 1 mmol/L, NaHCO₃ 12 mmol/L, Na₂HPO₄ 0.4 mmol/L, BSA al 0.35%, HEPES 10 mmol/L, glucosa 5.5 mmol/L, pH 7.4). Las muestras de sangre fueron empleadas dentro de los 15 minutos de la recolección.

Activación de las plaquetas

La actividad de las plaquetas fue medida por medio de un ensayo de citometría de flujo de sangre total.

La CD42A, también conocida como GPIX, es una glicoproteína de membrana, la cual es parte de un complejo no covalente, GPIb-IX-V, encontrado tanto en plaquetas en reposo como activadas. Fue, por lo tanto, empleada como un marcador general de plaquetas. El receptor de fibrinógeno $\alpha_{IIb}\beta_3$ es normalmente expresado en una conformación no activa, la cual se transforma en una forma activa después de la activación de las plaquetas. También hay un depósito intracelular de $\alpha_{IIb}\beta_3$ almacenados en los gránulos - •, el cual solo es expresado en la membrana exterior después de la activación de las plaquetas, conduciendo a la secreción de gránulos. El anticuerpo PAC-1 de $\alpha_{IIb}\beta_3$ reconoce de manera específica la conformación activa del $\alpha_{IIb}\beta_3$ y fue, por lo tanto, empleado como un marcador de la activación de plaquetas. El GPRP, un inhibidor de la polimerización de la fibrina, fue empleado para prevenir la

polimerización de la fibrina cuando la trombina fue empleada como agonista. El GPRP no inhibe ni la activación de las plaquetas ni la actividad de la trombina.

Todas las incubaciones fueron llevadas a cabo a temperatura ambiente en la oscuridad. El AR-C69931MX, el melagatran, la trombina, y la ADP fueron diluidos en TB, y 5 μ L de cada antagonista diluido en combinación o con TB fueron adicionados a cada tubo y pre-incubados por 5 minutos con una mezcla que estaba constituida por los siguientes reactivos: 19.5 μ L de sangre humana entera diluida, 1.5 μ L de CD42a-PerCP anti humana de ratón, 2.5 μ L de PAC-1-FITC, y 1.5 μ L de GPRP 66 mmol/L o de TB (cuando la ADP fue empleada como agonista). Cinco microlitros del agonista o del TB fueron adicionados a cada tubo y las muestras fueron incubadas por 15 minutos. La reacción fue detenida por medio de la fijación de las células por 30 minutos con 40 μ L de formaldehído al 1.5% en TB. Las muestras fueron luego diluidas con 2 mL de TB antes del análisis en un citómetro de flujo. Para evitar la activación de plaquetas no inducida por un agonista, el procedimiento no involucró cualquier lavado, centrifugación, o mezcla con vortex.

Citometría de flujo

Las muestras fueron analizadas con un FACSCalibur empleando el programa de computador CellQuest (Becton Dickinson, Palo Alto, CA, Estados Unidos de América) dentro de las 2 horas de fijación. El umbral fue ajustado en fluorescencia 3 (FL3; CD42a-PerCP) y la FL3 y la entrada de dispersión frontal de la luz y la dispersión lateral de la luz definieron las plaquetas. Se obtuvieron datos sobre 5000 plaquetas para cada muestra. Los datos fueron analizados empleando el programa de computador WinList 4.0 (Verity Software House, Topsham, ME, Estados Unidos de América), y la población de plaquetas fue analizada con respecto a la intensidad de fluorescencia promedio (MFI) para el PAC-1.

Análisis de los datos

La inhibición de la activación de las plaquetas inducida por la ADP y la trombina fue valorada como la regulación descendente de la MFI del PAC-1 en la población de plaquetas y expresada como un porcentaje de la MFI del PAC-1 en ausencia del inhibidor. A esta última se asignó una actividad arbitraria del 100%. A todos los datos se les corrigió el fondo, el cual fue definido como la MFI en ausencia del agonista. El porcentaje de inhibición fue calculado para la activación de plaquetas como $100 - ([\text{PAC-1 MFI}_{\text{inhibidor+agonista}} / \text{PAC-1 MFI}_{\text{inhibidor}}] \times 100)$. El porcentaje de la inhibición fue graficado versus la concentración de antagonista ($\log_{10}$ transformado) y ajustado a las curvas sigmoidales de respuesta a la concentración empleando Grafit 4.10 (Erytacus Software, Londres, Reino Unido). Las concentraciones del antagonista que dieron una inhibición de la mitad del máximo (IC_{50}) fueron calculadas de acuerdo con la ecuación, $y = a/[1+(x/\text{IC}_{50})^s]$, en donde y = porcentaje de inhibición (rango 0 - 100); a = rango máximo, esto es, 100 en ausencia del inhibidor; s = la pendiente de la curva de respuesta a la concentración; x = concentración del inhibidor; e IC_{50} = concentración de inhibidor que inhibe la regulación

ascendente del PAC-1 en un 50%. Todos los valores fueron expresados como el promedio ± el error estándar del promedio (SEM).

Cálculo de la sinergia

Un posible efecto sinérgico fue evaluado de acuerdo con el criterio descrito por Berenbaum, y los experimentos fueron diseñados como sigue. Una curva de respuesta a la concentración que cubre un rango amplio de concentración fue construida para cada antagonista individual. Las mezclas de concentraciones diferentes de los antagonistas fueron preparadas en paralelo, empleando sangre del mismo voluntario, de acuerdo con la matriz descrita en la Tabla 1. Los porcentajes de las inhibiciones de la activación de plaquetas inducida por ADP (10 µmol/L) y trombina (2 nmol/L) fueron luego determinadas para cada una de estas mezclas en paralelo con cada antagonista individual. Los valores obtenidos para las mezclas fueron ajustados a la ecuación para cada curva de respuesta de concentración del antagonista a fin de calcular la concentración de los antagonistas individuales que dio la misma respuesta para las mezclas diferentes (concentraciones de igual potencia). Estas concentraciones de igual potencia fueron luego aplicadas a la ecuación empleada por Berenbaum como sigue:

$$\frac{[\text{Antagonista A en combinación con B}] / [\text{Antagonista A}_{\text{solo}}] + [\text{Antagonista B en combinación con A}] / [\text{Antagonista B}_{\text{solo}}]}$$

El valor calculado a partir de esta fórmula es referido como el factor de sinergia y un valor menor de 1 indica la sinergia matemática verdadera. Un valor igual a 1 indica efecto adictivo, y más de 1 efecto antagonístico.

Resultados

Tanto el melagatran como el AR-C69931MX inhibieron la activación de las plaquetas inducidas por trombina (2 nmol/L), con valores de IC₅₀ de 10.5 ± 1.8 nmol/L (n = 5) y 2.3 ± 0.3 nmol/L (n = 5), respectivamente (figura 1). Mientras que el melagatran fue capaz de bloquear completamente la respuesta inducida por la trombina, el AR-C69931MX alcanzó una meseta de aproximadamente el 70% de la inhibición máxima a concentraciones más grandes que 15 nmol/L. El valor IC₅₀ para el AR-C69931MX fue, por lo tanto, calculado con inhibición del 70% como el máximo.

Tabla 1. Efecto inhibitor de diferentes combinaciones del antagonista P2Y₁₂, del AR-C69931MX, y del inhibidor de trombina, melagatran, sobre la activación de plaquetas inducida por trombina 2 nmol/L.

AR-C69931MX (nmol/L)	Melagatran (nmol/L)			
	0	5	8	10
0	-	28 ± 9	43 ± 6	55 ± 9
1	19 ± 6	60 ± 5	73 ± 3	77 ± 4
1.8	31 ± 7	76 ± 3	84 ± 2	86 ± 1
2.5	40 ± 6	80 ± 3	87 ± 1	87 ± 2



A novel series of P_{2T} purinoceptor antagonists: definition of the role of ADP in arterial thrombosis

Robert G. Humphries, Mark J. Robertson and Paul Leff

Platelet aggregation plays an essential role in normal haemostasis and in arterial thrombosis, where it is implicated in the pathogenesis of unstable angina, myocardial infarction and stroke¹. It is also central to the thrombotic complications associated with acute procedures, such as thrombolysis and angioplasty². To date, significant benefit has been achieved using aspirin as an antithrombotic agent in these clinical situations^{3,4}; the advantages being that it is well established, cheap and relatively safe to administer. However, aspirin interferes mechanistically only with thromboxane-induced platelet aggregation and has a rather limited clinical efficacy⁵.

In the race to develop more effective antithrombotic drugs, considerable emphasis has been directed towards more powerful agents, such as the glycoprotein IIb/IIIa antibodies or antagonists^{6,7} (these glycoproteins form the fibrinogen receptor), which inhibit the final common step of platelet aggregation regardless of stimulus and the thrombin inhibitors, which impede coagulation as well as platelet aggregation⁸. Where information is available, clinical efficacy of the newer drugs is impressive, but the success of recent trials has been complicated with the finding that these approaches have been associated with an increased risk of major bleeding, necessitating blood transfusion⁹. Thus, it would appear that the ideal 'benefit:risk' ratio (that is, improved efficacy over that of aspirin compared with the propensity to cause unwanted bleeding) has not been achieved. However, a new class of agents which, like ATP, antagonize the aggregatory actions of ADP at the P_{2T} purinoceptor on the platelet membrane, could offer a more favourable profile. Lead examples of this class are FPL66096 (Ref. 10; Fig. 1)

and FPL67085 (Refs 11–13; Fig. 1); unlike ATP, they are potent, selective P_{2T} purinoceptor antagonists both *in vitro* and *in vivo*. Moreover, FPL67085 has a pharmacokinetic profile that is suitable for acute use as an infusible agent in the high-risk, coronary-care environment^{12,14}.

Studies *in vitro*

P_{2T} purinoceptors are found only on platelets and the platelet precursor cells (megakaryocytes) and are classified separately from other P_2 purinoceptors on the basis of the relative efficacy of the endogenous ligand ATP. Thus, at P_{2T} purinoceptors, unlike P_{2X} , P_{2Y} , P_{2U} or P_{2Z} purinoceptors, ATP is an antagonist not an agonist¹⁵. However, ATP is only a weak antagonist ($pA_2 = 4.6$) of ADP-induced platelet aggregation¹⁶, and another drawback to its use as an experimental tool is that it is rapidly metabolized by ectonucleotidase to ADP (Ref. 17). It has been known for some time that the ATP analogues 2-methylthioATP and 2-ethylthioATP have increased affinity for P_{2T} purinoceptors¹⁸. However, the 2-propylthio substitution in FPL67085 and FPL66096 results in a marked increase in potency: in human washed platelets their pK_b values were estimated as 8.9 (Ref. 13) and 8.7 (Ref. 10), respectively. Previously, the most potent P_{2T} purinoceptor antagonist available was (Sp)-ATP- α -S ($pK_b = 5.44$ in human platelets¹⁶). In addition, FPL67085 and FPL66096 show great selectivity for P_{2T} purinoceptors; for example, FPL67085 is greater than 30 000-fold selective for P_{2T} over P_{2X} or P_{2Y} purinoceptors and does not inhibit the prostanoid TP receptor agonist U46619-induced platelet aggregation at a concentration 8000-fold greater than the IC_{50} value at P_{2T} purinoceptors¹¹. In further studies, FPL67085 (at

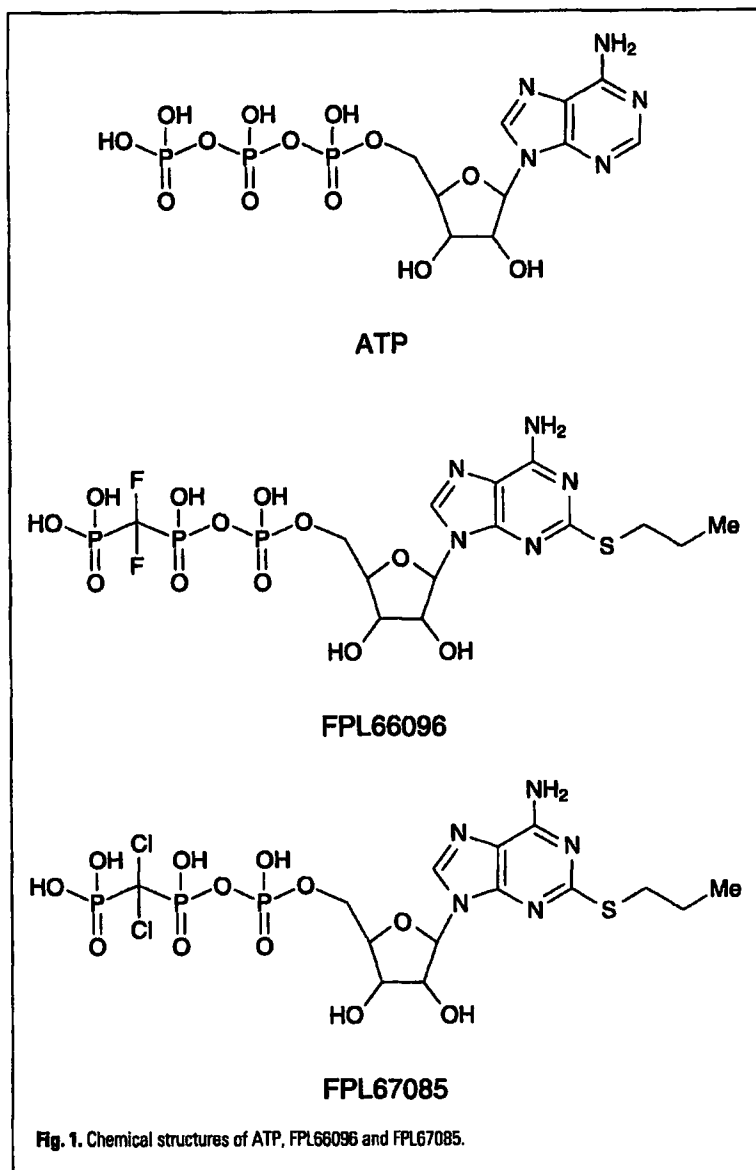
concentrations greater than $1 \mu M$) was found to have no detectable activity attributable to effects at receptors for nucleotides (P_{1U} purinoceptors), adenosine (A_1 , A_{2a} and A_{2b} receptors), catecholamines (α_1 , α_2 , β_2 -adrenoceptors, and D_2 receptors), 5-HT (5-HT₂ receptors), angiotensin II (AT_1 receptors) or prostaglandins (EP_2 receptors)¹³.

Studies *in vivo*

In studies using urethane-anaesthetized rats, FPL67085 inhibited ADP ($3 \mu M$)-induced platelet aggregation *ex vivo* ($ID_{50} = 1.3 \mu g \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ i.v.) without changing blood pressure or heart rate¹¹. Furthermore, the inhibitory effects of FPL67085 *in vivo* were rapidly reversible: complete recovery from an infusion of FPL67085 ($8 \mu g \text{ kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ i.v.), which caused greater than 80% inhibition of ADP-induced aggregation, was complete within 20 min. *In vivo*, FPL67085 is short-acting because the acid side chain is cleaved. However, the dichloromethylene moiety between the β and γ phosphate groups ensures that this process does not involve formation of the diphosphate nucleotide metabolite of FPL67085. This is important because a diphosphate metabolite has the potential for agonist activity at the P_{2T} purinoceptor.

The availability of potent, selective, P_{2T} purinoceptor antagonists has, for the first time, allowed experiments to determine the role of endogenous ADP in the process of thrombosis *in vivo*. In a pentobarbitone-anaesthetized canine model of thrombosis, FPL67085 ($6.5\text{--}6500 \text{ ng kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ i.v.) abolished dynamic platelet-mediated thrombosis, visualized as cyclic reductions in arterial blood flow through a femoral artery that previously had been damaged and undergone stenosis¹² (Fig. 2). The mean dose of FPL67085 which abolished thrombosis and reduced ADP-induced platelet aggregation *ex vivo* by 95% was $91 \text{ ng kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ i.v.; inhibition of thrombosis and platelet aggregation occurred over a similar dose range. As in the rat, the effect of FPL67085 in this dog model was sustained during infusion but was

R. G. Humphries,
Team Leader,
M. J. Robertson,
Section Manager,
and
P. Leff,
Head,
Department of
Pharmacology, Fisons,
Bakewell Road,
Loughborough,
UK LE11 0RH

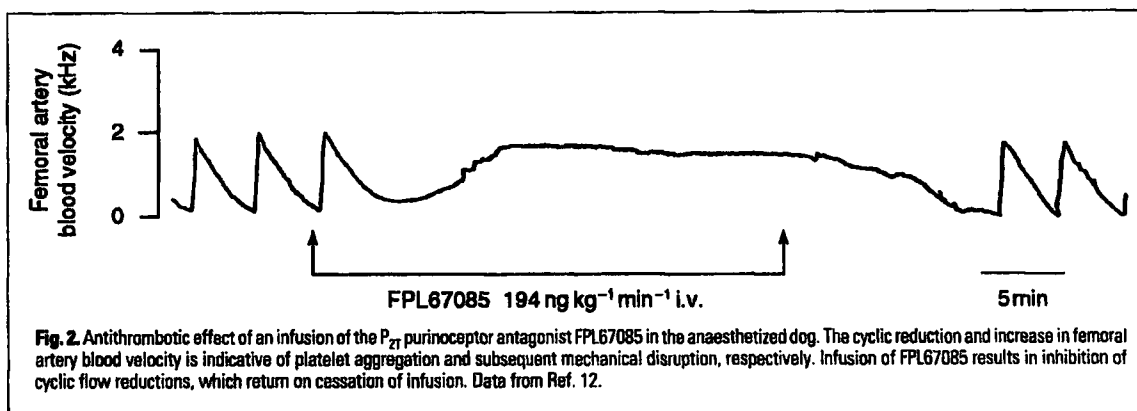


rapidly reversed when infusion was stopped (cyclic flow reductions re-established within 10 min of cessation of the FPL67085 infusion¹²). Again, these effects were achieved in the absence of changes in blood pressure

and heart rate, cell counts or coagulation indices. These experiments provide strong supportive evidence that endogenous ADP plays an important role in thrombosis, at least in the dog. In similar, but separate, experiments, the FPL67085 dose-response curve for inhibition of thrombosis was compared to that for extension of bleeding time: 28-fold less FPL67085 was required to inhibit thrombosis by 50% than was required to extend bleeding time by 250% (Fig. 3a). Interestingly, however, this window of safety was significantly smaller for two fibrinogen receptor antagonists, Ro449883 (Ref. 19) and GR144053 (Ref. 20), which had ratios of only 2.6 and 2.0, respectively (Figs 3b, c)²¹. Whether this will translate into fewer clinically significant bleeding events for P_{2T} purinoceptor antagonists than for fibrinogen receptor antagonists as a class, remains to be seen. Finally, in the same study, FPL67085, like the fibrinogen receptor antagonists, proved to be a more effective inhibitor of arterial thrombosis (full inhibition of thrombosis occurred in every experiment) than oral aspirin (full inhibition of thrombosis in only three out of nine experiments, after seven days pretreatment with aspirin, 150 mg day⁻¹ p.o.).

Clinical studies

In Phase I clinical studies, using healthy male volunteers, FPL67085 (0.5–4000 ng kg⁻¹ min⁻¹ i.v.) was well-tolerated and inhibited ADP-induced platelet aggregation *ex vivo* over a similar dose-range to that seen in the



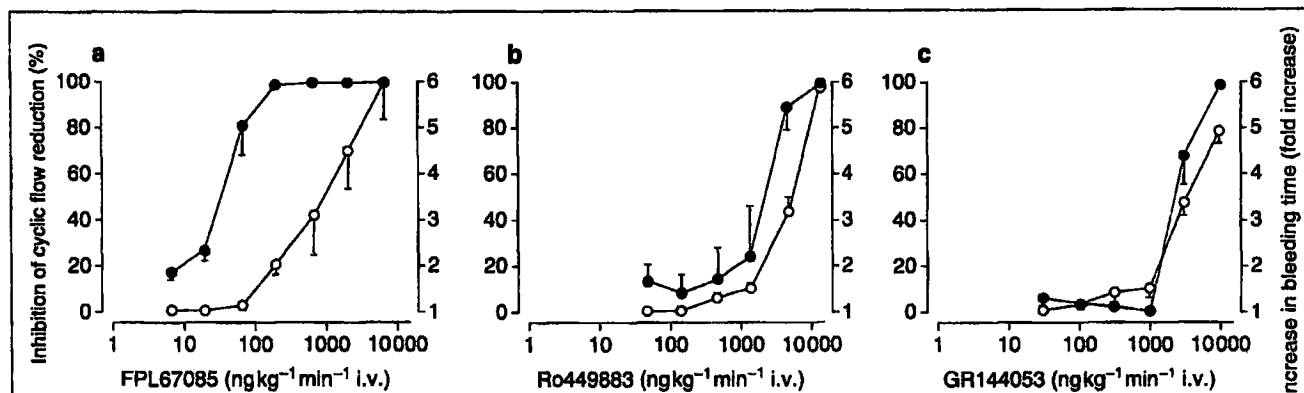


Fig. 3. Comparison of the antithrombotic effect (% inhibition cyclic flow reduction; filled circles) and the propensity to increase bleeding time (open circles) for a: the P_{21} purinoceptor antagonist FPL67085, and the two fibrinogen receptor antagonists, b: Ro449883 and c: GR144053, in the anaesthetized dog. Data from Ref. 21.

animal studies^{14,21}. For each dose infused, a maximal effect was achieved within 15 min. Abolition of platelet aggregation was seen with doses of FPL67085 between 50 and 500 $\text{ng kg}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ i.v.}$, with bleeding time increased by only 100% and 250% at 250 and 4000 $\text{ng kg}^{-1} \text{ min}^{-1} \text{ i.v.}$, respectively. In good agreement with the animal studies, the clinical effects of FPL67085 were short-lived: all drug-induced changes had returned to control values within 15 min of cessation of infusion. In keeping with this observation, pharmacokinetic studies showed that the elimination half-life of FPL67085 in humans was approximately 2 min. Together, these results suggest that FPL67085 has the required potency and short duration of action to be an effective and easily controlled infusible inhibitor of platelet aggregation in humans.

In the future, it is possible that FPL67085 may prove to be an effective antithrombotic agent in humans and clinical studies are planned to assess such efficacy in patients. Meanwhile, the availability of

compounds such as FPL66096 and FPL67085, will provide an opportunity to define the physiology and pharmacology of the P_{21} purinoceptor in a hitherto unprecedented manner.

Selected references

- 1 Davies, M. J. (1994) in *Haemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice* (Colman, R. W. et al., eds), pp. 1224–1237, Lippincott
- 2 McMurray, J. and Rankin, A. (1994) *Br. Med. J.* 309, 1343–1350
- 3 Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) *Br. Med. J.* 308, 81–106
- 4 Antiplatelet Trialists' Collaboration (1994) *Br. Med. J.* 308, 159–168
- 5 Harker, L. A. (1994) *J. Clin. Pharmacol.* 34, 3–16
- 6 Cook, N. S. et al. (1994) *Drugs Future* 19, 135–159
- 7 Weller, T. et al. (1994) *Drugs Future* 19, 461–476
- 8 Claeson, G. et al. (eds) (1993) *The Design of Synthetic Inhibitors of Thrombin*, Plenum
- 9 The EPIC Investigators (1994) *New Engl. J. Med.* 330, 956–961
- 10 Humphries, R. G. et al. (1994) *Br. J. Pharmacol.* 113, 1057–1063
- 11 Humphries, R. G. et al. (1994) *Drug Dev. Res.* 31, 279
- 12 Humphries, R. G. et al. (1994) *Br. J. Pharmacol.* 113, 63P
- 13 Humphries, R. G. et al. *Br. J. Pharmacol.* (in press)
- 14 Nassim, M. A. et al. (1994) *Br. J. Clin. Pharmacol.* 39, 98P
- 15 MacFarlane, D. E. and Mills, D. C. B. (1975) *Blood* 46, 309–320
- 16 Cusack, N. J. and Hourani, S. M. O. (1982) *Br. J. Pharmacol.* 76, 221–227
- 17 Gordon, J. L. (1986) *Biochem. J.* 233, 309–319
- 18 Cusack, N. J. and Hourani, S. M. O. (1982) *Br. J. Pharmacol.* 75, 397–400
- 19 Alig, L. et al. (1992) *J. Med. Chem.* 35, 4393–4407
- 20 Foster, M. et al. (1993) *Thromb. Haemostas.* 69, 559
- 21 Robertson, M. J. et al. (1994) *Br. J. Pharmacol.* 113, 64P

Chemical names

FPL66096: 2-propylthio- β , γ -difluoromethylene-D-ATP

FPL67085: 2-propylthio- β , γ -dichloromethylene-D-ATP

GR144053: 4-[4-(4-(aminoiminomethyl)phenyl)-1-piperazinyl]-1-piperidine acetic acid, tris(trifluoroacetate)

Ro449883: (S)-([1-[2-[[4-(aminoiminomethyl)benzoyl]amino]-3-(4-hydroxyphenyl)-1-oxopropyl]-4-piperidinyl]oxy)-acetic acid, mono(trifluoroacetate)

Next month in *TiPS*

- Agonist–receptor efficacy: agonist trafficking of receptor signals
- Role of renal kallikrein–kinin system in treatment of hypertension
- Signal-transduction of the angiotensin AT_2 receptor
- Using molecular biology to help elucidate 5-HT function

- b) Otro agente antitrombótico seleccionado de un grupo que consiste en: agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes fibrinolíticos y cualquier combinación de éstos.

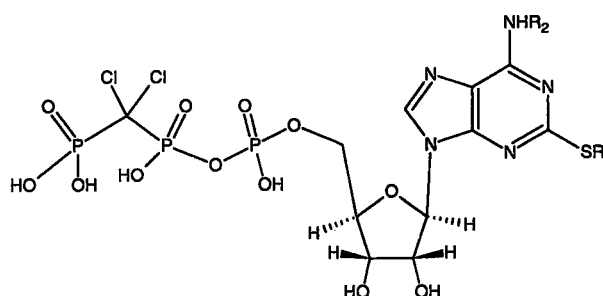
En donde los componentes a y b se suministran cada uno en una forma (que puede ser la misma o diferente) la cual es apropiada para la administración combinada de los dos componentes, cuando se usa en el tratamiento de la trombosis.

En donde (b) se selecciona del grupo: aspirina, clopidogrel, ticlopidina, un antagonista de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, activador de plasminógenos tisulares, tecnetoplasa y cualquier combinación de éstos.

En particular se reivindica un kit de partes que contiene como componente (b): aspirina, heparina, GR144053, clopidogrel, melagatrán, precursores de drogas de melagatrán, $\text{EtO}_2\text{C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$ y cualquier combinación de éstos.

Reivindicación 8 a 14: Se reivindica una formulación farmacéutica que comprende:

- a) un antagonista de los receptores $\text{P}_{2\text{T}}$ de fórmula (I):



- b) otro agente antitrombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, seleccionado entre agentes anti-plaquetas, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos y cualquier combinación de éstos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

En particular se reivindican las formulaciones en las cuales (b) se selecciona del grupo formado por aspirina, clopidogrel, ticlopidina, un antagonista de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, precursores de inhibidores directos de la trombina, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, activador de plasminógenos tisulares, tecnetoplasa y cualquier combinación de éstos.

Preferiblemente el componente (b) se selecciona del grupo que consiste en aspirina, heparina, GR144053, clopidogrel, melagatrán, precursores de drogas de melagatrán, $\text{EtO}_2\text{C-CH}_2\text{-(R)Cgl-Aze-Pab-OH}$ y cualquier combinación de las mismas.

Reivindicación 15: Se reivindica un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica, acorde con las reivindicaciones precedentes que comprende el mezclado de un antagonista de los receptores $\text{P}_{2\text{T}}$ con otros agentes anti-trombóticos (b).

Sustento Descriptivo

La invención hace referencia a combinaciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de los receptores P2T y otro agente antitrombótico. Lo anterior gracias al entendimiento de los mecanismos subyacentes de la trombosis que han conducido a una técnica de tratamiento anti-trombótico polifarmacológico que utiliza combinaciones apropiadas de agentes anti-agregantes plaquetarios, agentes anti-coagulantes y agentes fibrinolíticos. La mayoría de los pacientes con infarto agudo del miocardio actualmente se tratan usando ya sea un agente trombolítico o un tratamiento intervención quirúrgica con angioplastia coronaria percutánea. Se ha demostrado que el uso de ambos métodos da como resultado un incremento en el número de pacientes que logran una apertura o despeje arterio-coronario aceptable a los 90 minutos y al ser mejor el flujo en la arteria coronaria afectada, se tendrá un mayor índice de sobrevivencia.

Los tratamientos con aspirina y heparina son apenas eficaces y las combinaciones existentes no han logrado una relación farmacodinámica de riesgo:beneficio óptima. Por consiguiente existía la necesidad de contar con un tratamiento antitrombótico más eficaz. Recientemente se ha demostrado que los antagonistas de los receptores P2T ofrecen mejoras significativas frente a otros agentes anti-trombóticos existentes, porque como se sabe el receptor P2T se encuentra fundamentalmente involucrado en la mediación de la agregación/activación plaquetaria y al combinar un antagonista de los receptores P2T y otro agente antitrombótico se genera un mejoramiento significativo de la actividad frente a otros tratamientos anti-trombóticos.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K⁴⁵₀₈ //**
A 61 K³¹₇₀ de la Clasificación Internacional de Patentes.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

Teniendo en cuenta que se ha descrito el fundamento de la invención en la forma de una alternativa terapéutica para el tratamiento de enfermedades asociadas a la formación y generación de trombos y basada en la asociación de sustancias activas a las cuales se les atribuye una mejora significativa del efecto farmacológico, resulta incuestionable que de dichas composiciones se debe predicar tal efecto inesperado con fundamento en los resultados de estudios preclínicos o clínicos realizados sobre reactivo biológico. Esto es, de cada una de las asociaciones se debió aportar al momento de la presentación de la solicitud la argumentación técnica de las ventajas sorprendentes e inesperadas que resultan de la asociación de los diferentes principios activos.

Así las cosas, el solicitante no puede predicar el mismo efecto técnico de las diversas asociaciones, si no se encuentra el sustento argumentativo respecto de el efecto sinérgico producido cuando se administran concomitantemente las asociaciones farmacológicas y mucho menos lo puede predicar de mezclas de sustancias en términos de la categoría farmacológica a la que pertenecen, dado que el comportamiento farmacodinámico de las sustancias depende de sus propiedades físicas y químicas, las cuales determinan el acople a los receptores endógenos o sitios diana. Y dado que a una misma categoría farmacológica pueden pertenecer

sustancias con características físicas y químicas disímiles, resulta incuestionable que existe falta de sustento técnico para argumentar dichos efectos inesperados y las ventajas técnicas atribuidas a las combinaciones.

El artículo 28 de la norma Andina ha establecido en cabeza del solicitante la obligación de divulgar enteramente la solicitud en su aparte descriptivo, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto al arte previo, sin embargo, en el aparte descriptivo de la solicitud no existe referencia alguna acerca de las ventajas técnicas que comporta la asociación del principio activo antagonista del receptor P2T con cualquiera de las categorías farmacológicas asociadas al manejo de la trombosis: como son antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos y a sus mecanismos de acción: antagonistas de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, activadores de plasminógeno, entre otros...

En consecuencia, se configura el incumplimiento del artículo 28 de la norma andina en el que se establece el sentido de la divulgación de la materia reclamada en el sentido que la descripción debe transmitir la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla exponiendo la invención en términos que permitan la comprensión del problema técnico y de la solución aportada por la invención, exponiendo las diferencias y eventuales ventajas con respecto a la tecnología anterior.

3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

En dos oportunidades ha señalado esta Dependencia que tal como se reivindica el kit de partes se asemeja a lo que se conoce como una combinación farmacológica de sustancias terapéuticamente activas y por ende el estudio de los requisitos de patentabilidad se ha llevado a cabo bajo la óptica y alcance de las anterioridades que comprenden asociaciones farmacológicas que ostentan características esenciales análogas a las reivindicadas.

No obstante y como se señaló en las dos oportunidades anteriores, el objeto no encuentra un límite específico y claro respecto del alcance de la invención, dado que el componente (b) de la asociación se define en atención a categorías farmacológicas a las que pertenecen gran variedad compuestos activos, todos susceptibles de ser combinados con antagonistas del receptor P2T de fórmula (I). Dichas categorías cobijan una gran variedad de sustancias que van desde agentes antiplaquetarios, agentes anticoagulantes, agentes fibrinolíticos, antagonistas GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina hasta activadores de plasminógeno tisular.

A la gran variedad de mezclas resultantes no se les puede atribuir la misma característica esencial, es decir el derivado de combinar el componente a) con cualquier otro agente anti-trombótico, dado que el efecto inesperado de la combinación con cada una de las modalidades de b) no se reporta en el aparte descriptivo de la solicitud.

4. **Determinación del Estado de la Técnica**

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 01/12/1999, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

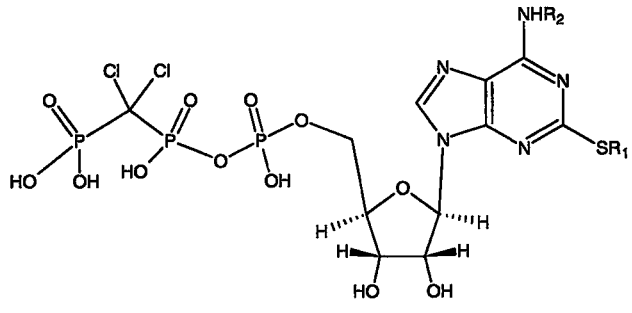
N°	Documento	Título	Fecha de Publicación*
D1	WO9616671	"New antithrombotic formulation, process for its manufacturing and use thereof"	06/06/1996
D2	Artículo 1	"A novel series of P2T purinoreceptor antagonists: definition of the role of ADP in arterial trombosis"	June 1995
D3	Artículo 2	"AR-C69931 Astrazeneca Sarat C chattaraj"	Vol. 1 No. 5 1999
D4	Artículo 3	"Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist"	Heart. J. Suppl A. 1999
D5	Artículo 5	"Antagonists of the platelet P2T receptor: a novel approach to antithrombotic therapy"	1999

Anterioridades **D1** en folios 180 a 187, anterioridad **D2** en los folios 266 a 268, anterioridades **D3** y **D4** en los folios 213 a 227, anterioridad **D5** en folios 236 a 243. (Nomenclatura de documentos en color verde)

5. **Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)**

5.1. Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

La materia reivindicada en la presente solicitud hace referencia a las combinaciones sinérgicas que se generan cuando se asocian los siguientes principios activos:

a) Un antagonista de los receptores P_{2T} de fórmula (I):


b) Otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, seleccionado entre agentes anti-plaquetas, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos y cualquier combinación de éstos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

En particular se reivindican las formulaciones en las cuales (b) se selecciona del grupo formado por aspirina, clopidogrel, ticlopidina, un antagonista de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, precursores de inhibidores directos de la trombina, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, activador de plasminógenos tisulares, tecteplase y cualquier combinación de éstos.

Preferiblemente el componente (b) se selecciona del grupo que consiste en aspirina, heparina, GR144053, clopidogrel, melagatrán, precursores de drogas de melagatrán, EtO₂C-CH₂-(R)Cgl-Aze-Pab-OH y cualquier combinación de las mismas.

Como se señaló en las dos etapas de examen previa, la invención reclama tantos "kit", denominados en adelante combinaciones farmacológicas, como es posible obtener de la asociación de los diferentes antagonistas de los receptores P_{2T} de fórmula (I) junto con las diversas clases de categorías farmacológicas asociadas al

manejo de la trombosis: como son antiplaquetarios, anticoagulantes, fibrinolíticos y sus mecanismos de acción: antagonistas de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, activadores de plasminógeno, entre otros.

Y teniendo en cuenta que el interesado hizo caso omiso de la recomendación formulada por esta Dependencia relacionada con la determinación de una característica esencial atribuible a una mezcla en particular, se procedió a efectuar el estudio del estado de la técnica en torno a la formulación de agentes por categoría farmacológica y mecanismo de acción entre los agentes antitrombóticos (*componente b*) en asociación con análogos de ATP de estructura (I) (*componente a*), máxime cuando el solicitante en su memorial de fecha 17/05/2007 establece que: *“la característica esencial de la invención resulta del efecto sinérgico inesperado y sorprendente que se genera cuando se combina un agente anti-trombótico con un antagonista del receptor P2T de fórmula (I)”*.

El estado del arte más cercano a la materia reclamada hace referencia a los mecanismos de acción mediante los cuales ciertos fármacos, desarrollados en fechas previas a la presentación de la solicitud, actúan frente al control de enfermedades como la trombosis.

En un primer acercamiento las publicaciones señalan cómo la agregación plaquetaria juega un papel fundamental en la homeóstasis y en la generación de la trombosis arterial. Es así como en enfermedades relacionadas directamente con la generación de trombos como la angina, el infarto del miocardio y la apoplejía, se utilizan medicamentos como la aspirina, un inductor de tromboxano sintetasa, enzima involucrada en la inhibición de la agregación plaquetaria; o como clopidogrel, lamifiban, ticlopidina, entre otros... que son capaces de inhibir la agregación de las plaquetas o de controlar la generación de precursores o mediadores del proceso endógeno.

Del estudio de las publicaciones fue posible extraer que:

Anterioridad D1	La publicación D1 hace referencia a formulaciones de agentes anti-trombóticos que contienen: a) El inhibidor de trombina: HOOC-CH2-(R)-Cgl-Aze-Pab en combinación con uno o más agentes que aumentan la absorción u otros fármacos. La anterioridad en el folio 183 establece que es posible combinar este agente con agentes que permiten obtener un <u>efecto positivo de índole sinérgico frente al tratamiento del tromboembolismo</u>.
Anterioridad D2	La anterioridad D2 hace referencia a una nueva serie de antagonistas del purinoreceptor P2T. Los purinoreceptores se encuentran en plaquetas y en los precursores celulares de las plaquetas (megacariocitos). A dichos receptores se une el ATP dada su función antagonista débil de la agregación plaquetaria inducida por ADP. Sin embargo el ATP es sólo un antagonista débil de la agregación inducida por ADP, por esta razón se han diseñado moléculas análogas de ATP que presentan afinidad por el purinoreceptor P2T. La actividad de estos compuestos se comparó con la del antagonista del receptor de fibrinógeno RO449883 (Lamifiban) y con el antagonista del receptor de glicoproteína GPIIb/IIIa GR144053, encontrando que la ventana de seguridad fue significativamente más pequeña que la de los compuestos de referencia y además se encontró que el compuesto FPL67085 antagonista del receptor de fibrinógeno, provee un efecto inhibidor de la generación de trombosis arterial superior en comparación con el generado por la aspirina. En la publicación se señalan las estructuras de los antagonistas P2T: FPL67085 y FPL66096

Anterioridad D3	La anterioridad D3 hace referencia al compuesto AR-C69931, el cual es un análogo ATP, capaz de generar efectos anti-trombóticos y mayor tiempo de permanencia del sangrado. En la publicación se señala la necesidad de encontrar agentes anti-trombóticos efectivos para la prevención de síndromes de las arterias coronarias y se señala que las terapias anti-plaquetarias incluyen inhibidores de ciclo-oxigenasa (aspirina), antagonistas del receptor tromboxano, agonistas del receptor de prostaciclina, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa, tienopiridinas que se enlazan al receptor específico P2T y que aún no cuentan con un mecanismo de acción dilucidado (clopidogrel, ticlopidina) y antagonistas del receptor de trombina y hasta la fecha se han alcanzado resultados alentadores usando aspirina con agente anti-trombótico. Pero la aspirina sola presenta eficacia limitada porque tan sólo inhibe la agregación plaquetaria por inducción de tromboxano y otros compuestos como ticlopidina exhiben perfiles de efectividad desfavorables.
Anterioridad D4	La anterioridad D4 hace referencia a las propiedades bioquímicas y farmacológicas de clopidogrel, un antagonista de los receptores ADP. Su actividad inhibidora de la agregación plaquetaria se debe a la generación de un metabolito de alta permanencia que es generado durante la biotransformación ejercida por el citocromo P₄₅₀. Este metabolito es un antagonista de los receptores ADP asociados a las plaquetas. La terapia con clopidogrel inhibe la regulación que ejerce la adenilciclase que al fosforilar los residuos de tirosina, activa el complejo GPIIb/IIIa y se enlaza a fibrinógeno. La actividad antitrombótica de clopidogrel es mayor que la de aspirina y ticlopidina y además presenta un mejor perfil de tolerancia y seguridad. La misma anterioridad señala que el clopidogrel exhibe actividad anti-trombótica dosis dependiente y que su actividad es cinco veces mayor que la de ticlopidina y muy superior a la aspirina. De otro lado se señala que puede aumentarse el efecto de clopidogrel si se administra con un adyuvante con actividad antitrombótica. En particular se ha señalado su efecto superior cuando se administra con estreptoquinasa (activador del sistema fibrinolítico endógeno) en la prevención del infarto agudo del miocardio y este hecho ha sugerido que el uso concomitante de clopidogrel en una terapia trombolítica facilita la lisis de los coágulos.
Anterioridad D5	La anterioridad D5 establece cómo se ha logrado aprovechar la actividad antagonista sobre el receptor plaquetario P2T en el manejo y diseño de terapias anti-trombóticas. Se señala que los receptores P2 se encuentran distribuidos en diferentes clases de tejidos, pero en especial el subtipo P2T se ha encontrado en plaquetas. Y establece, cómo se ha demostrado recientemente que los estímulos generados por ADP sobre las plaquetas encuentran como sitio blanco o de enlace tres clases distintas de receptores, los P2X1, P2Y1 y los P2T y que las condiciones principales que generan cambios en la respuesta plaquetaria, en especial frente a la exposición al complejo glicoproteína IIb/IIIa (que se enlazan de manera cruzada a las plaquetas por la vía del fibrinógeno) logran amplificar la respuesta plaquetaria porque además son capaces de liberar un gran número de sustancias y mediadores pro-agregación (incluyendo el Tromboxano A2, 5-HT y ADP)

De esta manera, si se conoce que dos sustancias farmacológicamente activas actúan por la misma vía o mecanismo de acción o que su sitio blanco o de acción se deriva del mismo proceso, se deriva del estado del arte que la combinación de activos genera un efecto farmacológico superior, máxime si las anterioridades ya señalaban los mecanismos farmacológicos y la farmacodinamia de los principios activos, esto es, la definición del rol que cumplen los antagonistas del purinoreceptor P2T en el tratamiento de la trombosis arterial y cómo actúan los receptores ADP en la inducción de la agregación plaquetaria, así como la actividad de la glicoproteína

IIb/IIIa, el tromboxano, el fibrinógeno, entre otros.

Así, estas combinaciones no parecen conceder un efecto técnico inesperado porque además de que los compuestos conservan la actividad farmacológica trombolítica junto con su mecanismo de acción, el estado de la técnica anticipaba el efecto superior producto de las asociaciones de principios activos, a saber:

- a) Un inhibidor de glicoproteína GPIIb/IIIa con un fármaco trombolítico genera beneficios y se comporta de manera sinérgica. (Ver anterioridad **D1**)
- b) La actividad de los antagonistas P2T es comparable con la del antagonista del receptor de fibrinógeno RO449883 (Lamifiban) y con el antagonista del receptor de glicoproteína GPIIb/IIIa GR144053, e incluso con la de aspirina. (Ver anterioridad **D2**)
- c) El compuesto AR-C69931, análogo ATP es capaz de generar efectos anti-trombóticos y es necesario buscar terapias alternativas dado que comúnmente la terapia antiplaquetaria se funda en la actividad de inhibidores de ciclo-oxigenasa (aspirina), antagonistas del receptor tromboxano, agonistas del receptor de prostaciclina, antagonistas del receptor GPIIb/IIIa o en el uso de clopidogrel y ticlopidina. (Ver anterioridad **D3**)
- d) El clopidogrel, un antagonista de los receptores ADP, puede aumentar su efecto si se administra con un adyuvante con actividad antitrombótica. Se ha señalado su efecto superior cuando se administra con estreptoquinasa en la prevención del infarto agudo del miocardio y este hecho ha sugerido que el uso concomitante de clopidogrel en una terapia trombolítica facilita la lisis de los coágulos. (Ver anterioridad **D4**)
- e) Los estímulos generados por ADP sobre las plaquetas encuentran como sitio blanco o de enlace tres clases distintas de receptores, los P2X1, P2Y1 y los P2T y las condiciones principales que generan cambios en la respuesta plaquetaria, en especial frente a la exposición al complejo glicoproteína IIb/IIIa (que se enlazan de manera cruzada a las plaquetas por la vía del fibrinógeno) logran amplificar la respuesta plaquetaria porque además son capaces de liberar un gran número de sustancias y mediadores pro-agregación (incluyendo el Tromboxano A2, 5-HT y ADP). (Ver anterioridad **D5**)

En este sentido, si se toman las enseñanzas de cada uno de los documentos y de manera independiente, es decir, **D1** en sí mismo, **D2** por sí solo y los demás, **D3**, **D4** **D5** en el mismo sentido, una persona con conocimientos en el área técnica derivaría fácilmente que la asociación de dos agentes antitrombóticos, en particular de un antagonista P2T - o mejor análogo ATP -, con otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable de éste, seleccionado entre agentes anti-plaquetas, agentes anti-coagulantes, agentes fibrinolíticos, entre los que pueden catalogarse: aspirina, clopidogrel, ticlopidina, un antagonista de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, precursores de inhibidores directos de la trombina, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, activador de plasminógenos tisulares, tecnetepase y cualquier otra combinación de éstos, tal como lo reivindica el señor solicitante en la cláusula 1, se deriva evidentemente del estado de la técnica.

Además resulta obvio para un conocer de la materia proponer una mezcla de agentes antitrombóticos con fundamento en los conocimientos existentes sobre la

277

277

actividad y el mecanismo de acción de los principios activos conocidos. En consecuencia, la justificación a la solución propuesta por el señor solicitante al problema persistente en el estado de la técnica y que se relaciona con la necesidad que existía de contar con un tratamiento antitrombótico más eficaz, no resulta inventiva porque salta a la vista de manera clara y directa a partir de las anticipaciones y acercamientos que sobre el tratamiento de la trombosis se encuentran en el estado de la técnica, en particular de las enseñanzas de los documentos D1 o D2, D3 o D4 e incluso D5, conforme a los cuales no reviste dificultad alguna el hecho de combinar en un kit farmacéutico cualquiera de los activos relacionados en las cláusulas 1 a 15.

En este orden de ideas, se puede concluir que la materia tal como se reclama no goza de nivel inventivo porque a los ojos de un experto medio en ciencias farmacéuticas, es una consecuencia clara del estado de la técnica.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO9616671	1 a 15	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 15	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1 a 15	Nivel Inventivo
D4	Artículo 3	1 a 15	Nivel Inventivo
D5	Artículo 5	1 a 15	Nivel Inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de 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 artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 18 OCT 2007

CONCEPTO TÉCNICO No. 1893	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202044
---------------------------	---