



No. 00-091389- -00021-0000

Fecha: 2008-02-27 16:52:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

280
280

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

APARTADO AEREO 12304
TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
CABLES: LLOREDA
CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO
www.lloredacamacho.com
jllico@lloredacamacho.com

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para
"COMBINACIONES FARMACÉUTICAS QUE COMPRENDEN UN
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR P_{2T} Y OTRO AGENTE
ANTITROMBÓTICO".-Clase A61.-Expediente número 00-091.389.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 18 de Octubre de 2007 y a mi memorial de plazo de Enero 11 de 2008.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones presentadas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico número **1893** bajo los acápites de claridad de la solicitud y nivel inventivo, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos, por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD**

3.1 **DESCRIPCIÓN**

La claridad de la descripción de la presente solicitud es objetada por el señor Examinador, quien resalta que dicha descripción no divulga de manera completa la materia reclamada.

El señor examinador, además declara que *"en el aparte descriptivo de la solicitud no existe referencia alguna acerca de las ventajas técnicas que comporta la asociación del principio activo del antagonista de receptor P_{2T} con cualquiera de las categorías farmacológicas asociadas al manejo de la trombosis..."* y *"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...."*

Sobre este particular me permito manifestar que la descripción de la solicitud es suficientemente clara al revelar la materia de la invención, exponiéndola de forma tal que la persona versada en la materia, a quien va dirigida esta solicitud,

podría a partir de dicha descripción comprender y ejecutar la invención reclamada. Sumado a esto, la descripción contiene información que pone de manifiesto la utilidad de las formulaciones representativas de la invención y muestran su ventaja con respecto a otros agentes conocidos en el estado de la técnica.

La claridad de la solicitud en estudio es, además, soportada por el nuevo capítulo reivindicatorio, que será descrito más adelante, donde se delimita de manera precisa la formulación objeto de la presente invención, de forma tal que los ejemplos consignados en la descripción son representativos de las formulaciones que se desean proteger.

De esta forma, la descripción resalta que la formulación reclamada en la solicitud en estudio presenta un efecto sorprendente, manifestando que *"Los inventores de la presente invención han encontrado inesperadamente que la administración de una combinación de un antagonista de los receptores P_{2T} ó un derivado farmacéuticamente aceptable de este, y otro agente anti-trombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable de este, ofrece un mejoramiento significativo frente a otros tratamientos anti-trombóticos"*.

Me permito además resaltar que este efecto sorprendente es igualmente visible en los ejemplos consignados en la descripción (Páginas 14 a 18), donde se comparan formulaciones representativas de antagonistas del receptor P_{2T} con agentes anti-trombóticos comúnmente empleados.

Así, en el ejemplo 1, se revelan los resultados obtenidos de ensayos realizados en perros a los cuales se les induce una trombosis coronaria. Todos los especímenes fueron tratados con una mezcla de aspirina y heparina, y luego se subdividieron en dos grupos; el primer grupo se trató adicionalmente con el compuesto A (compuesto de fórmula (I) donde R₁=3,3,3-trifluoropropil y R₂=2-(metil)etil), y el segundo grupo sólo con solución salina. El grupo tratado conjuntamente con el compuesto A y aspirina/heparina presenta un mejor mantenimiento del flujo luego de la trombólisis exitosa con t-PA que se evidencia en la tabla 1 por una variación cíclica del flujo del 0%, que es muy superior si se compara con la variación obtenida en los animales tratados sólo con aspirina/heparina (50%). Además, se observa una disminución considerablemente de la reoclusión, siendo esta del 0% (contra un 60% de reoclusión ocurrida en los animales del otro grupo). Se comprueba de esta forma el efecto mejorado y sorprendente que se obtiene de la formulación conjunta del antagonista del receptor P_{2T} con agentes anti-trombóticos como son la aspirina y la heparina.

Por otro lado, en el ejemplo 2, sangre humana de voluntarios tratados con clopidogrel se evaluó *in Vitro* frente a la agregación plaquetaria inducida por ADP a

dos concentraciones diferentes. A la menor concentración de ADP la adición del compuesto A reduce casi completamente la agregación plaquetaria desde el primer día de administración de clopidogrel, mientras que aún después de 11 días de administración del clopidogrel solo la agregación plaquetaria es aún importante.

Así mismo, en el ensayo donde la concentración de ADP es mayor (300 μ M) el clopidogrel administrado solo no es suficiente para reducir la agregación plaquetaria aún después de varios días de tratamiento; sin embargo, al suministrar conjuntamente el compuesto A con clopidogrel se logra una disminución casi completa de dicha agregación incluso en el primer día de tratamiento. Este hecho demuestra el efecto mejorado y sorprendente que se obtiene por la combinación de un antagonista del receptor P_{2T} y otro agente anti-trombótico como es el clopidogrel.

En resumen, los mencionados ejemplos revelados en la descripción demuestran el efecto sinérgico sorprendente que presenta la composición farmacéutica objeto de la presente solicitud, y se constituyen en prueba de su efectividad y de su ventaja frente a los agentes anti-trombóticos existentes en el estado del arte.

Dicho efecto sinérgico fue igualmente comprobado con los datos consignados en el Apéndice 1, que fue anexo al memorial presentado el 17 de Mayo de 2007, que muestra como la combinación de un antagonista del receptor P_{2T} con melagatrán posee mayor efecto anti-trombótico que cualquiera de los dos componentes administrado solo.

Finalmente, me permito resaltar que los ejemplos consignados en la descripción de la solicitud en estudio son representativos de las composiciones reclamadas, como es claro a la luz del nuevo capítulo reivindicatorio que será descrito a continuación. De esta forma, la persona versada en la materia podría desarrollar la presente invención a partir de dichos ejemplos, siendo así el capítulo descriptivo suficientemente claro para revelar el objeto de la invención, y **cumpliendo de esta forma lo preceptuado en el Artículo 28 de la Decisión Andina 486 de 2000.**

3.2 REIVINDICACIONES

El señor Examinador objeta la claridad del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud manifestando que *"como se señaló en las dos oportunidades anteriores, el objeto no encuentra un límite específico y claro respecto al 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 de compuestos activos, todos susceptibles de ser combinados con antagonistas del receptor P_{2T} de fórmula (I)".*

Los agentes anti-trombóticos considerados en esta reivindicación son parte constituyente de aquellos revelados en la descripción, y son designados en esta como los agentes preferidos de la invención (páginas 5 y 6).

• **Reivindicación 2**

Considera el caso donde el derivado farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor P_{2T} de formula (I) incluido en la formulación de la reivindicación 1, se selecciona de sales, solvatos y solvatos de sales.

En la descripción se expresa claramente cuales son los posibles derivados del antagonista del receptor P_{2T} que pueden ser empleados en la formulación materia de la presente invención (página 4).

• **Reivindicación 3**

Describe el caso donde el derivado farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor P_{2T} de formula (I) incluido en la formulación de la reivindicación 1, es una sal de adición ácida orgánica o inorgánica.

Como se mencionó anteriormente, la descripción expresa de forma clara que tipos de derivados del antagonista del receptor P_{2T} son preferidos en la formulación objeto de la presente invención (página 4).

• **Reivindicación 4**

Considera la formulación farmacéutica de la reivindicación 1 cuando el melagatrán tiene la fórmula: $EtO_2C-CH_2-(R)Cgl-Aze-Pab-OH$.

Al igual que en los casos anteriores, la descripción revela la fórmula preferida del melagatrán empleada en la formulación objeto de la presente invención (página 5).

Me permito resaltar que este nuevo capítulo reivindicatorio **no amplía de manera alguna** el alcance de la invención, toda vez que las nuevas reivindicaciones **limitan la materia reclamada de manera significativa**, considerando **puntualmente** ciertos agentes anti-trombóticos que pueden ser formulados conjuntamente con el antagonista del receptor P_{2T} de fórmula (I).

Finalmente, me permito señalar que el nuevo capítulo reivindicatorio es suficientemente claro para revelar la materia de la presente invención, superando por tanto la objeción que a ese respecto presentó el Señor Examinador.

4. NIVEL INVENTIVO

El señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud con respecto a la existencia de cinco (5) documentos que son **WO9616671 (D1)**, "**A novel series of P2T purinoreceptor antagonists: definiton of the role of ADP in arterial thrombosis**" junio de 1995 (**D2**), "**AR-C69931 AstraZeneca Sarat C chattaraj**" ol. 1, No. 5, 1999 (**D3**), "**Biochemical and pharmacological properties of clopidogrel: a new ADP receptor antagonist**" Herat. J. Suppl. A. 1999 (**D4**), y "**Antagonists of the platelet P2T receptor: a novel approach to antithrombotic therapy**" 1999 (**D5**).

El señor Examinador recalca que si se toman las enseñanzas de cada uno de los documentos por separado, una persona con conocimientos en el área técnica derivaría fácilmente que la asociación de dos agentes anti-trombóticos, como la reclamada en la presente solicitud, produciría un efecto mejorado en la acción anti-trombótica de la composición.

Sobre este particular me permito manifestar que no existe en ninguno de los documento citados (D1 a D5) elementos suficientes que sugieran o motiven a la persona versada en la materia, a desarrollar una formulación que contenga un antagonista del receptor P_{2T} y otro agente anti-trombótico (seleccionado de aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular o sus combinaciones), como la revelada en la presente solicitud, como solución al problema de encontrar un tratamiento anti-trombótico más eficaz y con una mejor relación riesgo / beneficio.

Como lo resaltaré mas adelante, ninguno de los documentos citados por sí solo revela la totalidad de los elementos que componen la invención, ni insinúa la inclusión de los que no están presentes. De esta forma, la persona con conocimientos en el área técnica, no llegaría de manera obvia a la formulación farmacéutica reclamada en la presente solicitud a partir de las enseñanzas del arte más cercano, como me permito mostrar a continuación:

4.1 DOCUMENTO WO9616671 (D1)

Este documento revela una formulación farmacéutica que contiene un inhibidor de trombina HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab, en combinación con uno o más agentes aumentadores de absorción y su uso en el tratamiento del tromboembolismo.

Sobre este documento el señor Examinador afirma que la combinación revelada en **D1** de "**un inhibidor de glicoproteinas GPIIa/IIIB con un fármaco trombolítico**"

genera beneficios y se comporta de manera sinérgica", anticipando, de esta forma, el efecto a obtener con la formulación materia de la presente solicitud.

Con respecto a este particular me permito resaltar que, tal como se había señalado en mi memorial de 17 de Mayo de 2007, en dicho documento **D1 no se revela específicamente ni se sugiere que la combinación del agente anti-trombótico HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab con un antagonista del receptor P_{2T} pueda tener un efecto sinérgico.**

El citado documento **D1** se enfoca en la utilización de agentes aumentadores de la absorción para hacer que el compuesto anti-trombótico sea absorbido de manera más eficiente, pero **no enseña ningún tipo de combinación de un inhibidor de GPIIb/IIIa y un fármaco trombolítico**, ni sugiere ningún tipo de efecto sinérgico en las formulaciones de dichos agentes.

Las formulaciones reveladas en el documento **D1** consideran específicamente un solo agente anti-trombótico HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab, que es un inhibidor de trombina, **como único principio activo** y un agente aumentador de la absorción que puede ser un surfactante, un éster glicosídico de un ácido graso, un detergente, un ácido graso, una enamina, un agente quelante, un polímero, entre otros. Como claramente se revela la descripción de dicho documento **D1**, al estudiar la permeabilidad del agente inhibidor de trombina (HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab) en la membrana intestinal de ratas, la adición del agente aumentador de absorción **mejora la biodisponibilidad del principio activo**. Esto **no significa que exista un efecto sinérgico**. Solo significa que el segundo componente de la formulación efectivamente mejora la absorción del inhibidor de trombina y con ello ayuda a su acción.

En este punto me permito resaltar que, **se sabe que una combinación farmacéutica presenta sinergismo cuando en la mezcla de dos o más principios activos, estos interactúan entre sí de forma que se aumenta o magnifica alguno(s) de los efectos de dichos medicamentos, y generalmente se entiende que dicho aumento es más que aditivo**. Como ya se ha expuesto anteriormente, el agente aumentador de absorción **no tiene efecto anti-trombótico**, su acción se concentra en ayudar al organismo a absorber el inhibidor de trombina empleado como principio activo y con ello facilitar la acción anti-trombótica de este. Por lo tanto la posible mejora en la acción anti-trombótica obtenida con la formulación (que no es demostrada en el documento **D1**), **no puede considerarse como un efecto sinérgico derivado de la mezcla de los componentes**.

De esta forma, y como es claro para la persona versada en la materia, el agente aumentador de la absorción empleado en las formulaciones del documento **D1** al no tener acción anti-trombótica, no es un principio activo en la formulación, y **su única función es la de mejorar la absorción del inhibidor de trombina**; por lo que las formulaciones reveladas por el documento **D1** no pueden compararse con aquellas descritas en la presente solicitud, en las cuales se emplean al menos dos principios activos en la misma formulación.

En consecuencia de todo lo expuesto, el documento **D1 no brinda ninguna información relevante que pueda hacer que la persona versada en la materia llegue a suponer que al combinar un antagonista del receptor P_{2T} y un agente anti-trombótico como el HOOC-CH₂-(R)-Cgl-Aze-Pab, como lo hace la formulación objeto de la presente solicitud, pueda obtenerse un efecto sinérgico en su acción anti-trombótica.**

4.2 **DOCUMENTO "A NOVEL SERIES OF P_{2T} PURINORECEPTOR ANTAGONISTS: DEFINITION OF THE ROLE OF ADP IN ARTERIAL THROMBOSIS" JUNIO DE 1995 (D2).**

Este documento revela dos nuevos compuestos antagonistas de purinoreceptores (FPL66096 y FPL61085), similares al ATP, su uso para probar el papel del ADP en la trombosis, y el potencial de dichos antagonistas como posibles agentes anti-trombóticos.

El señor Examinador asegura que las enseñanzas del documento **D2** permiten a la persona versada en la materia derivar fácilmente la formulación materia de la presente solicitud.

Sobre este particular, me permito llamar la atención a ese Despacho al hecho que el citado documento **D2 únicamente utiliza los antagonistas de los purinoreceptores P_{2T} para verificar el papel que tiene el ADP en la trombosis.** Adicionalmente, dicho documento compara el efecto anti-trombótico que presenta el compuesto FPL67085 con dos antagonistas del receptor de fibrinógeno Ro449883 y GR144053, pero **no muestra o sugiere que la combinación de los antagonistas de los purinoreceptores P_{2T} con alguno de dichos antagonistas de fibrinógeno, pueda tener un efecto sinérgico.**

Dicho documento **D2** sólo considera la posibilidad que los compuestos revelados se constituyan en agentes anti-trombóticos en humanos, de esta forma resalta "En el futuro, es posible que FPL67085 pruebe ser un agente anti-trombótico efectivo en humanos y se han planeado estudios clínicos para estimar dicha eficacia en pacientes. Mientras tanto, la disponibilidad de compuestos como FPL66096 y

FPL67085, proveerá una oportunidad para definir la fisiología y farmacología de el purinoreceptor P_{2T} en un forma sin precedentes hasta la fecha" (Página 181, último párrafo).

De esta forma, el citado documento D2 no revela o sugiere ningún tipo de formulación combinada de dichos antagonistas de los purinoreceptores P_{2T} , ni anticipa el efecto mejorado que dichas combinaciones podrían llegar a tener, por lo que no podría constituirse en motivación para la persona versada en la materia para obtener la formulación objeto de la solicitud en estudio.

4.3 DOCUMENTO AR-C69931 ASTRAZENECA SARAT C CHATTARAJ VOL. 1. NO. 5, 1999 (D3).

Este documento revela el compuesto AR-C69931 MX, su síntesis, su aplicación como agente anti-trombótico, y los estudios de desarrollo clínico como medicamento.

Sobre este documento nuevamente el señor Examinador asegura que, a partir sus enseñanzas, la persona versada en la materia puede derivar de manera obvia la formulación considerada en la presente solicitud.

Con respecto a ese particular, me permito señalar que el documento D3 no revela ni sugiere ninguna posible combinación del compuesto AR-C69931 con ningún otro agente anti-trombótico, y de este modo no puede motivar a la persona versada en la materia a realizar dicha combinación para buscar un efecto mejorado en la actividad de dicho compuesto.

El documento **D3** sólo se enfoca en la necesidad existente de agentes anti-trombóticos más eficientes para prevenir síndromes coronarios, discutiendo los pros y contras de los agentes existentes en el estado del arte, sin embargo no enseña ni sugiere ningún tipo de formulación combinada de dichos agentes, ni el posible resultado que dicha combinación pudiera tener, que permitiera a la persona versada en la materia derivar a partir de esta información la formulación objeto de la presente solicitud.

4.4 DOCUMENTO "BIOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF CLOPIDOGREL: A NEW ADP RECEPTOR ANTAGONIST" HERAT. J. SUPPL A. 1999 (D4).

El documento **D4** describe el uso del clopidogrel como agente anti-trombótico, mostrando su mecanismo de acción como antagonista del receptor *ADP*. Si bien el citado documento **D4** considera que al empelar concomitantemente clopidogrel y una

estreptoquinasa o activador del plasminógeno tipo tejido (t-PA) puede aumentar significativamente la trombólisis, facilitando la lisis de los coágulos; la persona versada en la materia no podría deducir de esta acción que al combinar el clopidogrel con un antagonista del receptor P_{2T} se obtendría un efecto sinérgico en la acción anti-trombótica.

Cabe resaltar que, como es claro para la persona versada en la materia, el efecto sinérgico obtenido al combinar dos sustancias no es predecible. De este modo, así dos sustancias actúen por mecanismos similares al combinarlas no necesariamente se obtendrá un efecto sinérgico en la actividad de dichas sustancias.

De esta forma, aunque la combinación del clopidogrel con el t-PA conduzca a un efecto mejorado, no hay base suficiente en este hecho para que la persona versada en la materia pueda suponer que el mismo efecto se produciría al combinar el clopidogrel con un antagonista del receptor P_{2T} , como lo revela la solicitud en estudio.

Consecuentemente, las enseñanzas del documento **D4** no son suficientes para motivar a la persona versada en la materia a obtener la formulación materia de la presente solicitud, en busca de un efecto mejorado en la actividad anti-trombótica.

4.5 DOCUMENTO ANTAGONISTS OF THE PLATELET P_{2T} RECEPTOR: A NOVEL APPROACH TO ANTITHROMBOTIC THERAPY" 1999 (D5).

El documento **D5** revela nuevamente la utilidad del compuesto AR-C69931 MX como un potente antagonista del receptor P_{2T} , y muestra otro análogo de ATP, el compuesto AR-C67085, como un antagonista de alta actividad.

Aunque el citado documento **D5 discute los posibles mecanismos por los cuales el ADP estimula la agregación de plaquetas, dichos mecanismos no sugieren de forma alguna que si se tiene un antagonista del receptor P_{2T} en combinación con un agente anti-trombótico como es aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular o sus combinaciones, se obtendría un efecto mejorado en la reducción de la formación de trombos.**

De esta forma, el citado documento **D5** no revela ni sugiere, el posible efecto de combinar un antagonista del receptor P_{2T} con otro agente anti-trombótico, ni como actuaría dicha combinación en el marco de la estimulación que realiza el ADP sobre las plaquetas; siendo así, las enseñanzas del documento **D5** insuficientes para obtener la formulación revelada en la solicitud en estudio.

Por último me permito señalar, que, como se ha mostrado anteriormente, ninguno de los citados documentos (D1 a D5) contiene los elementos necesarios para motivar a la persona versada en la materia a realizar la formulación materia de la presente solicitud, toda vez que dichos documentos únicamente revelan cómo compuestos o combinaciones particulares poseen ciertas ventajas en su acción anti-trombótica, pero no sugieren de forma alguna que la combinación de un antagonista del receptor P_{2T} y agentes como aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular o sus combinaciones, puedan producir un efecto sinérgico en su actividad como agentes anti-trombóticos.

Adicionalmente, me permito señalar que el efecto sinérgico obtenido con la formulación objeto de la presente solicitud es un efecto sorprendente dado que, como es evidente para la persona versada en la materia, la existencia de sinergismo entre dos sustancias no es predecible, así se conozcan sus mecanismos de acción.

Consecuentemente, la persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia a la formulación objeto de la solicitud en estudio a partir de las enseñanzas del arte más próximo, lo que demuestra el nivel inventivo que conlleva dicha solicitud.

Ruego en consecuencia al señor Examinador, volver a realizar su análisis de nivel inventivo para la presente solicitud, pero esta vez teniendo en cuenta los argumentos del inventor y además aplicando los parámetros y guías que con claridad son ofrecidas por el **Manual Andino de Patentes**, el cual al referirse a nivel inventivo aporta dos parámetros Básicos.

El primero de los parámetros consiste en plantearse el siguiente test de tres preguntas:

- (i) "Estaba un técnico con conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?
- (ii) "de resolverlo en la forma que se reivindica? y,
- (iii) "de prever el resultado?

Después de aplicar este test se podrá concluir que la invención no tiene nivel inventivo si y solo si la respuesta a las tres preguntas **"es afirmativa en los tres casos"**¹.

¹ Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, Lima Perú, 2004, página 78.

Para el caso que nos ocupa la invención podrá considerarse obvia si el arte previo citado se plantea en problema técnico de tratamientos anti-trombóticos, ofreciendo como alternativa para resolverlos una **combinación de un antagonista del receptor P_{2T} y agentes como aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular**, concluyendo que dicha combinación **pueda producir un efecto sinérgico en su actividad como agentes anti-trombóticos**.

Si bien en el caso que nos ocupa los documentos citados ofrecen elementos que permiten plantearse el problema técnico de la necesidad de tratamientos anti-trombóticos efectivos, ninguno de los documentos citados sugiere la **combinación de un antagonista del receptor P_{2T} y agentes como aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular**, ni concluye o permite siquiera sugerir que dicha combinación **pueda producir un efecto sinérgico en su actividad como agentes anti-trombóticos**.

De aplicar el test sugerido por el **Manual Andino de Patentes**, cuyo propósito es el de ofrecer una guía para el examen de solicitudes de patentes para los examinadores de las oficinas de Propiedad Industrial de los Países Andinos, el señor Examinador podría concluir con claridad que esta invención no es obvia porque solo una de las tres respuestas resultaría afirmativa. No las tres como lo sugiere el citado documento.

Si lo anterior no es suficiente, como se encuentra demostrado en esta argumentación, no es cierto que, tal y como lo afirmó inicialmente el Examinador, cada uno de los **cinco (5)** documentos por separado desvirtúe el nivel inventivo de la solicitud. Siendo esto así, la única alternativa que habría, sería la de creer que pese al resultado del test de nivel inventivo sugerido por el **Manual Andino de Patentes**, las enseñanzas de los documentos deben combinarse para poder producir (hipotéticamente hablando) el efecto de anular el nivel inventivo de la solicitud.

Esta posibilidad es tratada explícitamente por el **Manual Andino de Patentes**, que en su numeral 10.6 titulado "**Combinación de Documentos**", dice: "En principio, se considera que **la combinación de más de dos documentos** (o la combinación de diferentes ejemplos de realización en un segundo documento diferente al que constituye nuestro estado de la técnica más próximo) **no es obvia para una persona versada en la materia técnica correspondiente, a menos que tal combinación haya sido definida en alguna parte como posible**"² (resaltado fuera de texto).

² Ibid, Pagina 80.

De lo anterior se desprenden dos hechos claros; el primero de ellos, que para cualquier persona versada en la materia la invención descrita por el solicitante no puede resultar obvia si para llegar a ella debe combinar las enseñanzas de cinco (5) documentos, y segundo, que la combinación a la que recurre en realidad el Examinador de ninguna forma podría haber sido definida en el estado de la técnica, toda vez que tal como se ha explicado ampliamente, dichos documentos únicamente revelan cómo compuestos o combinaciones particulares poseen ciertas ventajas en su acción anti-trombótica, pero no sugieren de forma alguna que la combinación de un antagonista del receptor P_{2T} y agentes como aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular o sus combinaciones, puedan producir un efecto sinérgico en su actividad como agentes anti-trombóticos.

Basada en los argumentos expuestos solicito al señor Examinador declarar que la presente solicitud cumple con el requisito de nivel inventivo del Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

5. CONCLUSIÓN

Para concluir, me permito manifestar que con los argumentos técnicos expuestos anteriormente con respecto a la descripción y el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, hacen que la presente solicitud sea suficientemente clara al describir la invención reclamada.

De la misma manera, los argumentos técnicos expuestos mostraron de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría llegar de manera obvia a la formulación materia de la presente invención, a partir de las enseñanzas de los documentos **D1, D2, D3, D4 y D5**, ni por sí mismos ni por la combinación de ellos, demostrando así el nivel inventivo que tiene la solicitud en estudio frente al estado del arte más próximo.

6. Anexo me permito presentar:

- (i) Recibo número 08 - 13,626 expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones mencionadas; y
- (ii) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio, **que reemplaza al anterior**, en el cual se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

- b) Otro agente antitrombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b) seleccionado de un grupo que consiste en: aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparinas de bajo peso molecular y cualquier combinación de ellos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

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. Reivindicaciones (artículo 30 D. 486)

Como se ha indicado en repetidas oportunidades tanto el componente a) como el componente b) de la composición se presentan en la forma del mecanismo de acción y la categoría farmacológica y terapéutica a la que pertenece, es decir, como inhibidores P2T en el caso de los compuestos de la fórmula (I) y como agentes antitrombóticos, así las cosas, la composición no parece tener un límite específico ya que a esta categoría pertenecen tanto los compuestos que responden a la fórmula (I) como la aspirina, el clopidogrel, el megalatrán, la heparina y las heparinas de bajo peso molecular, es decir, una serie variada de sustancias que además se pueden presentar combinadas en cualquier forma.

A estas sustancias y sus mezclas no se puede atribuir la misma característica esencial o efecto sinérgico por cuanto este efecto se predica específicamente de las especies combinadas y de las dosis requeridas, además no todas las combinaciones encuentran sustento en el aparte descriptivo de la solicitud. En consecuencia, se

reitera que el capítulo reivindicatorio presenta falencias en la definición clara y precisa de la materia y por ende incumple los requisitos del artículo 30 de la Decisión 486, por cuanto la materia continúa definiéndose en la forma de un resultado a alcanzar, es decir, como un efecto antitrombótico indistintamente de las especies que se combinen en la composición para llegar a este resultado.

3.2. Descripción (artículo 28 D. 486)

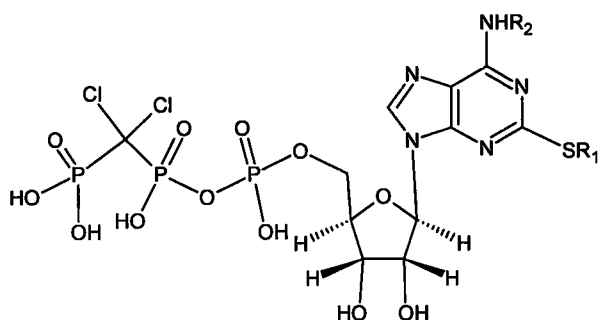
En el examen técnico sobre la patentabilidad de la invención se indicó que no existía evidencia en el sustento descriptivo que indicara la superioridad de la composición reivindicada con respecto a la combinación de activos:

- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Aspirina
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Clopidrogel
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Melagatrán
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Heparina
- Compuesto inhibidor P2T de fórmula (I) con un agente antitrombótico como Heparinas de bajo peso molecular

Y cualquier combinación de ellos.

También se indicó que no existía referencia a las diferencias y eventuales ventajas técnicas derivadas de la asociación de agentes activos.

El señor solicitante mediante memorial de fecha 27/02/2008 indicó que en el ejemplo 1 se ilustraba la combinación del compuesto A (un inhibidor P2T) con aspirina y heparina no fraccionada y el ejemplo 2 la combinación del compuesto A con clopidogrel. El compuesto A responde a la estructura química:



Sobre el particular es preciso señalar nuevamente que no existe evidencia técnica que demuestre la superioridad de las combinaciones con respecto a la administración separada de los activos, máxime si se tiene en cuenta que se trata de sustancias ampliamente utilizadas en el tratamiento de enfermedades trombóticas. El señor solicitante no puede extrapolar el resultado de una combinación frente a otra por el simple hecho de que los agentes actúen como agentes antitrombóticos.

En repetidas oportunidades se ha señalado que si bien los agentes presentan dicho efecto las vías por las que actúan son diferentes y por ende el sitio blanco o de acción también lo es. Por ejemplo el melagatrán es un inhibidor directo de trombina, la aspirina es un inhibidor de tromboxano, el clopidrogel es un antiagregante plaquetario y la heparina es un anticoagulante, es decir, si bien sus efectos farmacológicos tienden a generar trombólisis su mecanismo de acción difiere en gran

medida, por tanto a través de dos estudios sobre actividad combinada no puede concluirse la superioridad de todas las mezclas dado que existe un amplísimo conocimiento previo en lo concerniente a los mecanismos de acción de las especies individuales que combinó el solicitante y que por obvias razones generan efectos terapéuticos sobre patologías asociadas a la formación de trombos y émbolos.

Por otra parte, el estudio experimental sobre la efectividad farmacológica de las combinaciones se presenta en términos de un resultado comparativo con respecto a la actividad de la solución salina administrada. Es decir, que con el resultado mostrado por la solución salina en cuanto a la conservación del efecto generado por la enzima tPA y mediante la valoración del flujo sanguíneo, la tasa de reperusión y la reoclusión se pretende indicar la superioridad de las mezclas de agentes activos, cuando en realidad para precisar el efecto sinérgico y la superioridad en términos cuantitativos de la administración combinada de dos principios activos es necesario comparar el efecto causado frente a su administración individual, separada e independiente de cada una de las especies, de tal manera que el investigador pueda establecer la disminución en la dosis requerida para causar el efecto terapéutico deseado y la superioridad terapéutica medida en ciertos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos.

Por otra parte, en el ejemplo 2 no se indica la administración de una única formulación farmacéutica que incluyera la combinación farmacológica del compuesto A + clopidogrel, por el contrario, de acuerdo con la redacción del ejemplo se indica que la administración de los fármacos se produce por vías independientes, el primero se administra por vía intravenosa en una concentración de 500µM y el segundo en dosis diaria por vía oral en sistemas sólidos tipo comprimidos que contenían 75mg según la referencia clopidogrel (Sanofi-Winthrop) del folio 20.

En este sentido, los ejemplos que acompañan la solicitud continúan demostrando la efectividad de un tratamiento terapéutico y no de una formulación farmacéutica que contenga la combinación farmacológica, situación por la cual, resulta evidente que no existe el sustento técnico para demostrar el salto tecnológico atribuido a la combinación de dos activos en un mismo sistema de entrega farmacéutico.

Por las razones expuestas esta Dependencia ratifica el incumplimiento de las disposiciones normativas del artículo 28 de la Decisión 486 en cuanto a la divulgación clara y completa de la invención, porque no existe una verdadera referencia a los antecedentes técnicos, a las diferencias y eventuales ventajas que se atribuyen a la combinación de especies cuya actividad es ampliamente reconocida en el estado de la técnica.

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.

Nº	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

301
301

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. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El señor solicitante indica que: *"no existe en ninguno de los documentos citados (D1 a D5) elementos suficientes que sugieran o motiven a la persona versada en la materia a desarrollar una formulación que contenga un antagonista del receptor P2T y otro agente anti-trombótico (seleccionado de aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular o sus combinaciones)"*.

De acuerdo con los argumentos del señor memorialista nada en los documentos mencionados anticipa o sugiere una formulación como la reivindicada en los folios 295 y 296 porque en ninguna de las publicaciones se precisan los componentes a) y b) tal cual aparecen en la cláusula 1. Sobre este aspecto vale la pena indicar que esta Dependencia no afectó la novedad de la materia reclamada por cuanto no encontró reportes que evidenciaran identidad entre las combinaciones medicamentosas estudiadas y las reveladas por el estado del arte.

En dos de las tres oportunidades de examen se indicó la falta de altura inventiva de la materia reivindicada y se estableció que si bien existían diferencias entre los reportes del estado del arte y el objeto definido en el pliego reclamado, en las publicaciones existían claros indicios sobre la combinación de sustancias análogas. Las publicaciones no sólo hacían referencia a ciertas sustancias estructuralmente semejantes sino a los mecanismos de acción y a la posibilidad de suministrar terapia combinada para el tratamiento de enfermedades causadas por la formación de trombos y émbolos pero mediante el señalamiento de los mecanismos de acción.

En la respuesta al requerimiento de fondo el señor solicitante expresó que en ningún documento se establecía la posibilidad de combinar la sustancia AR-C69931 con algún agente antitrombótico en la misma composición farmacéutica, sin embargo, en la publicación D3 se precisa que la terapia antiplaquetaria incluye una amplia serie de agentes como los inhibidores de ciclooxygenasa tipo aspirina y las tienopiridinas con actividad específica sobre receptor P2t-purinoreceptor con sustancias como clopidogrel y ticlopidina. Es decir, si bien no se establece de manera explícita la combinación del agente de fórmula (I) con un agente antitrombótico elegido entre aspirina, clopidogrel, megalatrán o heparina, claramente el documento D3 especifica la amplísima variedad de sustancias que pueden llegar a combinarse y utilizarse en la terapia antitrombótica porque especifica que las tienopiridinas moduladoras del receptor P2t pueden combinarse con agentes como clopidogrel y las tienopiridinas son análogas estructurales del compuesto de fórmula (I).

El documento D4 determina que el clopidogrel es una sustancia que puede utilizarse de manera conjunta con otros agentes antitrombóticos como la estreptoquinasa, y sugiere que el uso concomitante con otros agentes puede generar resultados

alentadores en cuanto a la lisis de los coágulos, trombos y émbolos.

Por otra parte, la evaluación de los diferentes mecanismos de acción de los agentes antitrombóticos y anti-agregantes plaquetarios contemplados en cada uno de los documentos D1 a D5 constituyen evidencia de la derivación del objeto reivindicado a partir del estado del arte, porque en cada uno de los documentos de manera independiente se esbozan los diferentes mecanismos implicados en la cadena de la agregación plaquetaria y en especial los documentos D3 y D4 van más allá porque indican la posibilidad de combinar agentes para el tratamiento de estos desórdenes. Es decir, si se utilizara su información de manera conjunta, es decir, D3 con D4 o D3 con D1 o D2 sería posible llegar a formular de manera concomitante dos agentes antitrombóticos o un agente antitrombótico con un inhibidor específico P2T.

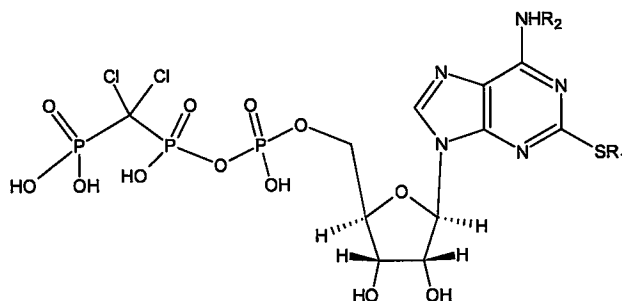
Y si bien es cierto no se establece de manera explícita la combinación del compuesto 1 con los agentes antitrombóticos señalados si existe evidencia clara de las diferentes variantes que puede llegar a tomar el tratamiento dada la amplitud de mecanismos que convergen en la cascada de la agregación plaquetaria.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

6.1 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):



Donde:

R₁ es 3,3,3-trifluoropropil y R₂ es 2-(metiltio)etil

O bien, R₁ es propil y R₂ es hidrógeno

O un derivado farmacéuticamente aceptable del antagonista del receptor P2T descrito antes (componente a), y

b) Otro agente antitrombótico o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo (componente b) seleccionado de un grupo que consiste en: aspirina, clopidogrel, melagatrán, heparina, heparinas de bajo peso molecular y cualquier combinación de ellos, en una mezcla con un adyuvante, diluyente o vehículo portador farmacéuticamente aceptable.

El señor solicitante presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el que hace caso omiso de la recomendación formulada por esta Dependencia relacionada con la determinación de una característica esencial atribuible a una mezcla, porque continúa extrapolando los resultados de una mezcla a otra sin que se establezca el salto cualitativo que representa su administración combinada, por tal razón se reitera que el estudio se efectuó en torno a la formulación de agentes por categoría farmacológica y mecanismo de acción entre los agentes antitrombóticos (componente b) elegidos entre Aspirina, Clopidogrel, Melagatrán, Heparina y

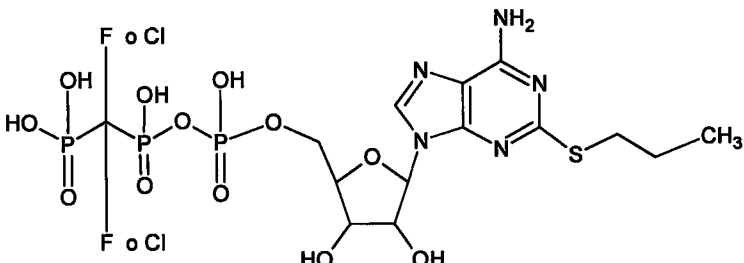
Heparinas de bajo peso molecular en asociación con análogos de ATP de estructura (I) (*componente a*).

Lo anterior en atención a lo indicado por el solicitante sobre la característica esencial de la invención, es decir, el 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 (Melagatrán) 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 del a 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 inhibitor 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 <u>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.</u> 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, trombos y émbolos.
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 GPIIa/IIIb 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, trombos y émbolos. (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 y clopidogrel, un antagonista de las GPIIb/IIIa, inhibidores directos de la trombina, precursores de inhibidores directos de la trombina, heparina, heparinas de bajo peso molecular, activador de plasminógenos tisulares 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.

Por otra parte, las enseñanzas que en su conjunto revelan documentos como D3 y D4 orientan claramente el camino para asociar cualquier agente capaz de generar lisis en los trombos, pero en especial el compuesto AR-C69931, mientras que D4 favorece la combinación de clopidogrel con cualquier agente capaz de generar efectos superiores en su capacidad de inhibir trombos y émbolos. Igual situación ocurre si se combinan los documentos D2 con D3, o D4 con D5, o D1 con D5 porque sus enseñanzas elucidan claramente los mecanismos asociada a la cascada de la agregación plaquetaria.

En consecuencia, la justificación a la solución propuesta por el señor solicitante al