

228

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-093167- -00012-0000 Feb: 2006-05-04 16:09:44
Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 2 PATENTES Eve 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 14

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención para
"NUEVOS ACIDOS AMINOPROPILFOSFINICOS".-Clase A.61.-
Expediente número 00-093.167.-

1. Me refiero al auto dictado por ese despacho notificado por fijación en lista de 9 de Febrero de 2006.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones de claridad, excepciones de patentabilidad y reivindicaciones de uso de la solicitud expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 109, atentamente me permito manifestar que **es deseo del solicitante** presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, **basado en el capítulo reivindicatorio de la patente concedida en Europa EP1240172**, a la cual se le hicieron algunas modificaciones con el fin de que quedara conforme a la legislación Andina. Por lo tanto:

- (a) Con el fin de superar las objeciones de claridad hechas por el señor Examinador, se **ha restringido el número de posibles sustituyentes de la fórmula I de la reivindicación 1**, evitando considerar: "alquilo inferior", "alcoxi inferior", "halógeno", entre otros. Por otra parte,
- (b) Con el fin de superar las objeciones hechas por excepciones a la patentabilidad y a las reivindicaciones de uso, se **han eliminado las reivindicaciones 13-14 y 17-20 actualmente presentadas**.

De conformidad con lo anterior, me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones que han sido modificadas de acuerdo con los puntos arriba expuestos.

Finalmente, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones **no constituyen de ninguna manera una**

ampliación al alcance de la presente invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a dar respuesta a las objeciones de Claridad, Excepciones a la patentabilidad y Usos expuestas, **mediante la limitación** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con el fin de definir en forma aún más clara y precisa el objeto de la invención para su estudio por parte de ese Despacho.

Por otra parte, el solicitante no entiende por que la expresión "farmacéuticamente aceptable" en el contexto en que se encuentra dentro de la reivindicación 1 de la presente solicitud no es clara para el señor Examinador, teniendo en cuenta que el término en cuestión es y ha sido ampliamente utilizado en el ámbito tanto de las solicitudes de patentes como en las patentes ya concedidas, y más aún en las relacionadas con compuestos químicos que puedan ser utilizados o formar parte de una composición farmacéutica.

Por ende, la expresión "farmacéuticamente aceptable", hace mención a aquellos compuestos o composiciones que no afectarán la salud de un individuo al serle suministrado dicha composición o compuesto farmacéuticamente aceptable. De esta manera la expresión en cuestión, califica al compuesto o componente para denotar que es posible administrarlo a un individuo cualquiera, como parte o no de un tratamiento, sin producir efectos nocivos que puedan producir o aumentar un estado patológico.

De lo anterior es claro que la expresión "farmacéuticamente aceptable", es comprendida en toda su extensión por cualquier persona medianamente versada en la materia, permitiendo que dicha persona sea capaz de entender dicha expresión, y por lo tanto se demuestra, que es suficientemente clara para mostrar el alcance de la materia reivindicada en la presente solicitud sin lugar a confusión o ambigüedad.

3. **ANTECEDENTES DE LA INVENCION Y SOLUCION TECNICA PLANTEADA**

La enfermedad de reflujo gastro-esofágico (GORD) es la enfermedad del tracto gastrointestinal superior más común. La terapia actual se enfoca en la reducción de la secreción de ácido gástrico o en la reducción de la exposición del ácido esofágico, mejorando la limpieza esofágica, la tonificación del esfínter esofágico inferior y el vaciado gástrico. Anteriormente se consideraba que el esfínter esofágico inferior hipotónico era el principal causante del reflujo. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que la mayoría de los episodios de

reflujo ocurren durante relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior, conocidas como TLOSR. Del mismo modo, se ha demostrado que la secreción de ácido gástrico usualmente es normal en pacientes con GORD.

El ácido 4-aminobutanóico (GABA), es un neurotransmisor endógeno en los sistemas nervioso central y periférico.

Los receptores para GABA han sido, tradicionalmente, divididos en subtipos de receptor GABA_A y GABA_B.

- (a) Los receptores de GABA_A pertenecen a la familia de receptores acoplados de proteína G.
- (b) Los agonistas del receptor GABA_B se destacan por su utilidad en el tratamiento de desórdenes SNC, tales como relajación muscular en espasticidad espinal, desórdenes cardiovasculares, asma, desórdenes del movimiento intestinal, tales como síndrome de intestino irritable (IBS) y como agentes procinéticos y anti-tusivos. Los agonistas del receptor GABA_B también se han revelado como útiles en el tratamiento del vómito y recientemente en la inhibición de TLOSR (relajaciones transientes del esfínter esofágico inferior).

Es posible que algunos bebés y niños que tienen reflujo gastroesofágico no vomiten, pero aun así puede que el contenido del estómago se mueva por el esófago y se vierta en la tráquea, lo que puede causar asma, neumonía y quizás hasta el síndrome de muerte súbita del bebé (su sigla en inglés es SIDS).

Los bebés y los niños que tienen GORD vomitan frecuentemente y puede que no aumenten de peso ni crezcan normalmente. Además puede producirse inflamación (esofagitis) o úlceras (llagas) en el esófago debido al contacto con el ácido del estómago, las cuales pueden ser dolorosas y sangrar, produciendo anemia.

Adicionalmente dicha inflamación puede producir complicaciones a largo plazo como el estrechamiento del esófago, y el esófago de Barrett (la presencia de células anormales en el revestimiento del esófago).

Considerando todo lo anterior, **el problema a solucionar es, la inhibición de TLOSR para el tratamiento del reflujo gastro-esofágico,**

que de no tratarse a tiempo, podría llegar a generar diversas patologías como ya se anotó anteriormente.

La presente invención **resuelve** dicho problema, **enseñando nuevos compuestos de fórmula I**, que surgen como alternativas **para la inhibición de TLOSR** y consecuentemente, para el tratamiento de la enfermedad del reflujo gastro-esofágico. De esta manera, dicha inhibición permitirá que los compuestos de fórmula I puedan tratar la regurgitación en infantes y así prevenir fallas de crecimiento debidas a una pérdida excesiva del nutriente ingerido.

Una vez enfocado en el tema de discusión, me permito llamar la atención del señor Examinador hacia los argumentos que demuestran el nivel inventivo de la presente solicitud frente a las enseñanzas de los documentos citados.

4. **NIVEL INVENTIVO**

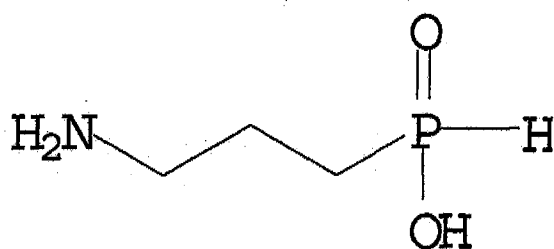
El señor Examinador cita los documentos, **WO 9811885 (D1)** y **EP 0181833 (D2)**, con el fin de objetar el nivel inventivo del compuesto revelado en la presente invención. Sobre este particular, me permito manifestar que dicha objeción resulta equivocada, considerando que aún cuando las enseñanzas de los documentos citados se encuentran dentro del campo técnico de la presente solicitud, **ninguno de los documentos citados por el señor Examinador se refiere ni intenta solucionar el mismo problema técnico** abordado en la presente solicitud, es decir, **la obtención de un compuesto dirigido a la inhibición de TLOSR con una sorprendente estabilidad metabólica aún teniendo en su estructura un enlace P-H**. El cual también, presenta **un índice terapéutico sorprendentemente alto**.

En cuanto a las enseñanzas del documento **WO 9811885 (D1)**, éste **expone el uso de agonistas de los receptores GABA_B para la inhibición de TLOSR**, además enseña **un número específico** de compuestos para dicha terapia. Deseo llamar la atención del señor examinador al hecho que los compuestos revelados en la presente invención exhiben un número de ventajas inesperadas, y dichas ventajas son sorprendentes sobre los compuestos enseñados en **D1**, y que dichas ventajas se refieren a la **estabilidad metabólica e índice terapéutico**.

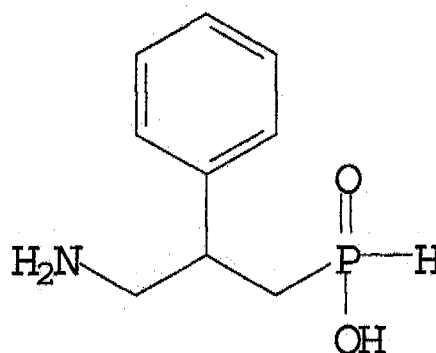
Con el fin de resaltar éstas ventajas, me permito manifestar al señor Examinador, que es deseo del solicitante, recurrir a los siguientes documentos para reforzar la diferencia e importancia de las ventajas antes anotadas. Tales documentos son:

- (a) "The GABA receptors, second edition, Humana Press, 1997, page 281" ("Los receptores GABA, segunda edición, Humana press, 1997, página 281") Traducción libre.
- (b) "J. Med. Chem (1995) 3297-3312"

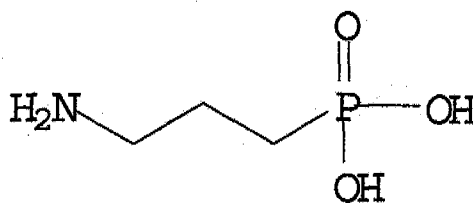
De acuerdo con estos documentos, la alta inestabilidad metabólica que ha sido encontrada y reportada para los derivados de ácido fosfónico P-H, se ha discutido particularmente para dos compuestos que son agonistas del receptor GABA_B que son: CGP27492 y CGP35832, así como para sus correspondientes análogos fosfónicos, que son antagonistas del receptor GABA_B. Dichas estructuras se muestran a continuación:



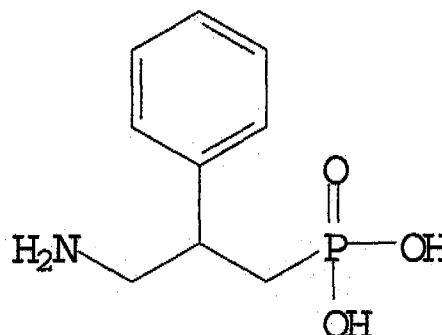
CGP27492 (agonista)



CGP35832 (agonista)



Acido 3-aminopropilfosfónico (antagonista)



faclofen (antagonista)

Del documento (a) se tiene que: " El ácido fosfínico racémico análogo del baclofen 13 (CGP3532), fue quipotente con baclofen racémico cuando se administró sc, pero fue inactivado luego de su administración oral. Este resultado, puede ser un resultado de la oxidación del enlace P-H, del ácido fosfínico correspondiente, bajo condiciones *in vivo*, dicho ácido es faclofen 38, un antagonista débil de GABA_B. CGP27492 (4), sin embargo muy potente en

muchos ejemplos *in vitro*, no muestra efectos de relajación de los músculos, aún después de su administración subcutánea, lo cual puede ser un resultado de la inestabilidad metabólica del enlace P-H. La oxidación de **4** produce el ácido 3-aminopropilfosfónico (**8**), un antagonista del receptor GABA_B." (traducción libre)

Del documento (b) se extrae: pag 3298 "Sin embargo, el ácido fosfínico análogo de GABA, **2** (=CGP27492), muestra una afinidad significativamente más alta a los receptores GABA_B que los neurotransmisores endógenos *in vitro*, esto es un poco valor terapéutico, ya que no muestra los efectos marcados de relajante muscular del baclofen *in vivo*." (Traducción libre).

página 3303: "**2** (=CGP27492) fue mucho menos efectivo para bloquear las reflexiones monosinápticas en la médula espinal, que puede deberse a la inestabilidad metabólica del enlace P-H. **2**, bajo condiciones *in vivo* puede ser oxidado al ácido fosfónico correspondiente **30** (=ácido 3-aminopropilfosfónico), que fue identificado como un antagonista débil de GABA_B en los ejemplos electrofisiológicos." (Traducción libre).

"ácido [3-Amino-2-(p-clorofenil)]propilfosfónico **12** (CGP35832), fue equipotente a **1** (=baclofen), cuando fue administrado subcutáneamente, pero fue inactivo luego de la administración oral. Este hallazgo puede ser debido a la oxidación de **12** bajo condiciones *in vivo*, al correspondiente ácido fosfínico **73**, i.e., faclofen, un antagonista de GABA_B." (Traducción libre).

Considerando lo anterior, una persona versada en la materia podría concluir a partir de las discusiones citadas arriba, lo siguiente:

- El enlace P-H de los ácidos aminopropilfosfínicos debe ser muy inestable metabólicamente
- La biodisponibilidad del enlace P-H de los ácidos aminopropilfosfínicos debe ser prácticamente cero.
- Existe un alto riesgo que los ácidos P-H aminopropilfosfínicos, no tengan una actividad *in vivo* completa, aún si se administran en forma subcutánea.

De esta manera, queda claro que una persona versada en la materia que se enfrente a solucionar el problema planteado, mediante la obtención de nuevos compuestos para la inhibición de TLSOR y así tratar el GOSD, no podrá hacerlo partiendo del documento D1, ya que no

encontrará ninguna guía para desarrollar un agonista del receptor GABA_B, para uso en humanos, partiendo de un ácido P-H aminopropilfosfónico.

Además, cabe anotar que es altamente sorprendente que los compuestos de la invención tienen biodisponibilidad de 80% a 100% en un modelo de ratón, de acuerdo a la siguiente tabla:

COMPUESTO	BIODISPONIBILIDAD
Acido [3-Amino-2-oxopropil]fosfínico	97%
Acido [3-Amino-2-fluoropropil]fosfínico	81%
Acido [(R)-3-Amino-2-fluoropropil]fosfínico	100%
Acido [(S)-3-Amino-2-fluoropropil]fosfínico	78%
Acido [(S)-3-Amino-2-hidroxipropil]fosfínico	78%

Por otra parte, es sabido que el índice terapéutico expresa el perfil de seguridad de un medicamento. Dicho índice es la relación entre el efecto no deseado de una dosis y el efecto deseado de otra, del mismo medicamento. En el caso de los agonistas del receptor de GABA_B, los efectos no deseados sobre el sistema nervioso central, son palpables al medir la capacidad del medicamento para disminuir la temperatura corporal de un animal en observación por cierto tiempo. Estas medidas, que se saben están correlacionadas con los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, como sedación e hipotermia, se realizan generalmente en modelos de ratón. **El efecto deseado, como se explica en la presente invención, es la capacidad del mismo medicamento de inhibir la TLOS**R (Los experimentos de TLOS R se llevaron a cabo en un modelo de perro).

Considerando lo anterior, es sorprendentemente alto el índice terapéutico de los compuestos de la presente invención, hecho que es ilustrado, por que dichos compuesto están exentos de cualquier efecto secundario aún en dosis muy por encima de las dosis terapéuticas.

Teniendo en cuenta que el baclofen como los ácidos 3-aminopropil(metil)fosfínico, descritos en los documentos (a) y (b), producen efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, tales como la sedación e hipotermia, considérese por ejemplo, que una dosis de baclofen de 1.4 µmol/Kg inhibe 45% de TLOS R en el modelo de perro; el mismo medicamento con una dosis de 41.5 µmol/Kg, baja la temperatura del cuerpo de un ratón a 2°C. Por el contrario, una dosis de 3 µmol/Kg de ácido [(R)-3-amino-2-

fluoropropil]fosfínico, inhibe 45% de TLOS R en un modelo de perro, y se necesitan 690 $\mu\text{mol/Kg}$, del mismo componente, para disminuir la temperatura del cuerpo de un ratón a 2°C. **Los compuestos de la presente invención, tienen un índice terapéutico en el mismo rango, o mejor,** que el ácido [(R)-3-amino-2-fluoropropil]fosfínico. Por lo tanto, **no existe ninguna enseñanza o pista en D1, que permita establecer que los compuestos de la presente invención presentarían un índice terapéutico tan superior,** comparado con el estándar dorado de baclofen.

De lo anterior queda claro que, el documento **D1**, no resulta ser relevante para afectar el nivel inventivo de la presente invención ya que, en contraste, la invención en estudio **revela compuestos que presentan una alta estabilidad metabólica, un gran índice terapéutico, así como alta biodisponibilidad.**

En cuanto a las enseñanzas del documento **EP 0181833 (D2)**, éste **revela compuestos de fórmula I, de utilidad como compuestos farmacéuticos.** Deseo llamar la atención del señor examinador, al hecho que, si bien es cierto que **D2** revela compuestos con una fórmula estructural similar a la de la presente invención, **el compuesto reivindicado en la nueva reivindicación 1,** presentada con éste memorial, **limita los posibles sustituyentes del compuesto de fórmula I, eliminando las posibles semejanzas que pudiesen presentarse entre las enseñanzas del documento D2 y los compuestos reivindicados en la presente invención.**

Por lo tanto queda claro, que **al ser modificado** el capítulo reivindicatorio, **específicamente la reivindicación 1,** los posibles sustituyentes "alquilo inferior", "alcoxi inferior", "halógeno" entre otros, **no aparecen como posibles sustituyentes en la nueva reivindicación 1,** pues como ya fue anotado, **se limitó para hacerla más precisa.**

En este orden de ideas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho que el Manual Andino de Patentes, en el numeral 10.8, establece los indicios que permiten establecer, cuándo una composición química o compuesto químico tiene nivel inventivo, entre estas dice "... 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.**") (Resaltado fuera de texto).

Considerando esto, cabe anotar que las características fundamentales de la presente invención y que la diferencian del estado de la técnica son:

- **Alta estabilidad metabólica;**
- **Índice terapéutico sorprendentemente alto; y**
- **Biodisponibilidad entre 80 y 100%**

En vista de lo anterior, **es completamente claro que una persona medianamente versada en la materia no encontraría obvio o evidente, que guiado por los documento propuestos por el señor Examinador (D1) y (D2), pudiera obtener compuestos para la inhibición de TLOSr, teniendo en su estructura un enlace P-H, con una sorprendente estabilidad metabólica, un alto índice terapéutico y biodisponibilidad en un rango de 80% - 100%**, todo lo anterior, superando las expectativas de los compuestos obtenidos hasta el momento.

De lo anterior, queda claro que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador en su concepto Técnico No. **109** resulta relevante para afectar el nivel inventivo de la solicitud en estudio.

Finalmente quisiera llamar la atención del señor Examinador al hecho que la solicitud correspondiente a la presente invención, ha sido concedida por la Oficina Europea de Patentes (EPO) bajo el número **EP 1240172**, así como en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos bajo el número **US 6576626**, este hecho resulta importante, como soporte de patentabilidad, ya que el mismo es un indicio más que permite corroborar la patentabilidad de la materia objeto de la presente invención.

5. CONCLUSIÓN

Los anteriores argumentos son contundentes a la hora de demostrar como los documentos **D1** y **D2**, citados por el señor Examinador, no resultan relevantes para desvirtuar la altura inventiva que reviste la materia objeto de la presente solicitud.

Con todo esto, **se ha demostrado en forma contundente**, que las claras diferencias técnicas existentes entre las composiciones reveladas en la presente invención y las enseñadas en los documentos citados, **no pueden llegar a ser consideradas como obvias o evidentes a partir de las**

enseñanzas de dichos documentos, dado que en ninguno de sus apartes, **enseña o siquiera sugieren, las características fundamentales de las composiciones reivindicadas en la presente solicitud.**

Adicionalmente, se han mostrado las claras diferencias que existen entre las enseñanzas descritas por los documentos citados por ese Despacho (**D1**) y (**D2**), con respecto a las enseñanzas descritas en la presente invención. Dichas diferencias comprenden: **a)** Obtener compuestos de alta estabilidad metabólica, aún cuando presentan un enlace P-H, Utilizar como contenido de agua máximo un 6% en peso, **b)** Que dichos compuestos muestre un alto índice terapéutico **c)** Que su biodisponibilidad sea de 80% a 100%.

Estas diferencias muestran no solo que la solicitud en estudio no se encuentra revelada en el documento citado, sino también, el avance de la presente solicitud con respecto al estado actual de la técnica.

También es importante mencionar, que con las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio se han superado las objeciones de claridad, excepciones de patentabilidad y reivindicaciones de uso citadas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. **109**.

Teniendo en cuenta lo anterior, se puede concluir que es claro que la presente invención **si posee LA CLARIDAD y el NIVEL INVENTIVO**, requerido sobre las enseñanzas de las referencias citadas **D1** y **D2**, toda vez que dichos documentos no permitirían a una persona versada en la materia llegar de manera obvia al objeto reivindicado y descrito en la presente solicitud, con las nuevas características técnicas específicas que brindan una solución efectiva al problema propuesto.

6. Anexo me permito presentar:

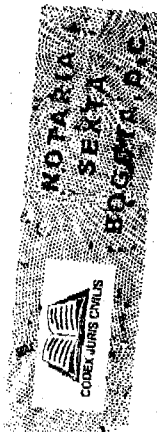
- (a) Recibo No. 06-27.073, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa de modificaciones realizadas; y
- (b) Copia de las páginas 44 a 45 de las reivindicaciones que reemplazan aquellas originalmente presentadas, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente;

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 04 MAY 2006
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
Comparecieron:
Alicia Lloreda Ricaurte
cui(n) (se exhibi(er)on) la(s) C.C.
39.690.713
y declararon que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

