

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-076121- -00011-0000

Fecha: 2008-07-28 16:04:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 25

**Patente: INHIBIDORES DE ADHESION CELULAR MEDIADA POR
INTEGRINA $\alpha_L\beta_2$**

Solicitante: TANABE SEYAKU CO., LTD.

Expediente: 04.076.121

1. Me refiero al auto de ese Despacho notificado por fijación en lista de 14 de Marzo de 2008.

2. El señor Examinador cita el artículo 20 de la Decisión 486, relacionado con excepciones a la Patentabilidad, con base en los siguientes argumentos:

“Las reivindicaciones 15 a 22 presentan métodos de tratamiento. A la luz de la decisión 486 los métodos terapéuticos no son patentables”.

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar al señor Examinador que debidamente autorizado por mi Representado se ha desistido de las reivindicaciones objetadas 15 a 18 y 21 a 22. Sin embargo, la reivindicación 19 objetada se ha modificado levemente en su preámbulo para que proteja una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación precedente. De conformidad con lo anterior, la reivindicación 19 original ha sido renumerada como nueva reivindicación 15 y se ha hecho dependiente de la reivindicación original 14.

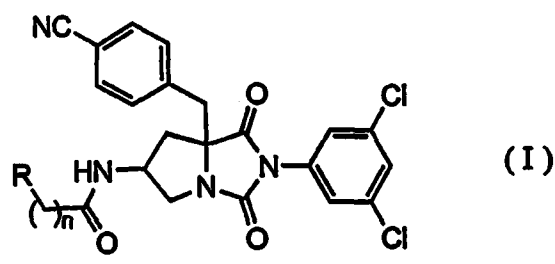
Con respecto a la modificación realizada a la reivindicación 19 original (nueva reivindicación 15), el señor Examinador podrá entender que la misma no implica una

ampliación del alcance de la invención, porque solamente está dirigida a proteger un producto patentable como lo es una composición farmacéutica amparada por las composiciones farmacéuticas reivindicadas.

3. De otra parte, el Examinador objeta el nivel inventivo de la presente invención con base en la existencia de dos documentos, esto es, WO 0130781 (D1), y WO 9910312 (D2). Sin embargo, un análisis objetivo y cuidadoso de las enseñanzas de estos documentos y las enseñanzas del objeto de la presente invención, demuestra claramente que ninguno de dichos documentos es relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención, como me permito demostrarlo a continuación.

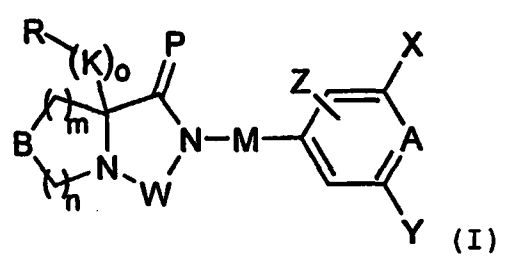
En la memoria descriptiva de la presente invención se indicó claramente el enfoque problema-solución, que había motivado al solicitante a concebir la presente invención. En efecto, el solicitante señala que en el estado de la técnica existen varios documentos que revelan compuestos inhibidores de la adhesión celular. Sin embargo, también era claro para el solicitante que los compuestos disponibles hasta ahora no son lo suficientemente efectivos para el tratamiento de condiciones inflamatorias relacionadas con la adhesión celular. Esto sucede porque los compuestos disponibles convencionalmente tienen baja solubilidad y lipoficidad, sus propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas aún siguen siendo muy deficientes, lo cuál afecta considerablemente su eficacia en la inhibición de la adhesión celular.

En vista de la baja eficacia *in vivo* de los compuestos convencionales empleados para la inhibición de la adhesión celular, el solicitante se dio a la tarea de desarrollar novedosos compuestos que fueran más potentes como inhibidores de la adhesión celular para el tratamiento de condiciones inflamatorias. De este arduo trabajo investigativo el solicitante logro desarrollar los compuestos de fórmula (I). Estos compuestos de la presente invención constituyen una novedosa alternativa para el tratamiento eficaz de condiciones inflamatorias, dado que inhibe de manera eficaz la adhesión celular en virtud de sus excelentes propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas, tales como solubilidad y lipoficidad mejoradas.



Y con base en esta característica, los compuestos de fórmula (I) de la presente invención exhiben una potente actividad inhibitoria contra la adhesión celular mediada por LFA-1, y además posee propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas, tales como (a) enlace proteína plasma; (b) solubilidad acuosa; y (c) lipofilicidad. Entonces, en vista de lo anterior, los compuestos de la presente invención muestran excelente biodisponibilidad después de su administración oral, y exhiben excelente eficacia in vivo contra las condiciones desfavorables causadas por la adhesión celular mediada por LFA-1.

Estas características estructurales y ventajas funcionales de los compuestos de la presente invención no son reveladas ni sugeridas por las enseñanzas de este documento D1. La estructura de los compuestos de fórmula (I) del documento D1 no exhibe un grupo acilamino en la posición 7 y un grupo 4-cianobencilo en la posición 5, como se puede apreciar claramente en su representación.



Los grupos acilamino y 4-cianobencilo son grupos importantes y representativos, los cuales generan consecuencias significativas a nivel de las propiedades del compuesto resultante y su actividad biológica. Dichos grupos estructurales no fueron seleccionados aleatoriamente o a la ligera, sin pensar en sus efectos sobre la estructura resultante.

Ahora bien, con el fin de demostrar que los compuestos de la presente invención si muestran excelente eficacia en el tratamiento de condiciones inflamatorias en virtud de su estructura específica, el solicitante se permite poner a disposición del Examinador los resultados obtenidos de pruebas experimentales comparativas realizadas con compuestos de la presente invención y compuestos revelados en el documento D1. Estos resultados son mostrados en el documento anexo (Anexo: Resultados Experimentales).

Estos experimentos comparativos fueron realizados con el fin de confirmar que los compuestos de la presente invención sí son mejorados en cuanto a propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (ej, solubilidad y lipoficidad), y por ende, poseen excelente eficacia *in vivo*. Con respecto a la mejora en la solubilidad, el solicitante examino dicha solubilidad en medio acuoso. Y con respecto a la mejora en la lipoficidad, el solicitante calculo el coeficiente de distribución de los compuestos entre agua y 1-octanol.

Como se muestra en la Tabla 1 del Anexo RESULTADOS EXPERIMENTALES, la solubilidad de los compuestos de la presente invención es de al menos 50 veces más que la solubilidad de la de un compuesto revelado en el documento D1, en medio acuoso a pH 6.5. Los valores calculados del coeficiente de distribución (clogD) de los compuestos de la presente invención se ubicaron entre 1.16 a 2.31 al menos sobre la escala log inferior a aquella de los compuestos revelados en el documento D1. Esto demuestra que las diferencias estructurales si son altamente responsables en los cambios de solubilidad de los compuestos resultantes.

Adicionalmente, el solicitante ha conducido experimentos comparativos sobre el modelo de peritonitis inducida por tioglicolato para demostrar la mejora en la eficacia *in vivo*. La instilación de tioglicolato intraperitoneal induce la peritonitis en conejos neonatales y adultos, en donde se ha reportado antígeno-1 asociado a la función del linfocito (LFA-1) es el principal mecanismo responsable de la acumulación de leucocitos en la cavidad peritoneal. Como se muestra en las Figuras 1 a 3 de los Resultados EXPERIMENTALES, aunque la administración oral del Compuesto del documento D1 en dosis de hasta 100 mg/kg no mostró suficientes efectos sobre la acumulación de leucocito inducida por

tioglicolato. Por el contrario, la administración oral de los compuestos de la presente invención (Compuesto A, Compuesto B y Compuesto C) resultó en una inhibición >60% de la emigración de leucocito comparado con los animales tratados con el vehículo. Nuevamente, se demuestra que las diferencias estructurales si tienen un efecto significativo en la actividad biológica de los compuestos resultantes.

En consecuencia, se ha demostrado que los compuestos de la presente invención no habían podido ser derivados de manera evidente o considerarse obvios de las enseñanzas del documento citado D1, dado que exhibe sendas diferencias estructurales representadas por el grupo acilamino en la posición 7 y el grupo 4-cianobencilo de la posición 5, que no están sugeridos en D1; y en donde estas diferencias estructurales repercuten en la eficacia mejorada y superior de los compuestos de la presente invención con respecto a los compuestos revelados en D1.

(ii) De otra parte, el Examinador cita el documento WO 99/10312 (de aquí en adelante denominado documento **D2**) como relevante para desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención con fundamento en el hecho de que dicho documento revela derivados de N-alcanoil fenilalanina, útiles como inhibidores del enlace entre VCAM-1 y las células que expresan VLA-4.

Una comparación detallada de D2 y la presente solicitud permite colegir que este documento D2 tampoco resulta en lo absoluto relevante para afectar el nivel inventivo de la presente invención, dado que sus enseñanzas no son suficientes para conducir de manera obvia a la persona versada a la presente invención. De hecho, existen claras diferencias técnicas entre las enseñanzas del documento D2 y las enseñanzas de la presente invención, que no fueron consideradas por el Examinador, pero que son determinantes para demostrar que la presente invención no podría ser obvia de las enseñanzas de D2.

En efecto, el Examinador puede notar que D2 revela un compuesto que tiene la siguiente estructura, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables:

diazabicyclo[3.3.0]octano, como si es requerida en los compuestos de la presente invención. La diferencia entre los grupos requeridos estructuralmente en D2 y los grupos estructurales requeridos en los compuestos de la presente invención es significativa. Una persona versada en la materia no puede derivar de manera obvia la combinación específica requerida en los compuestos de la presente invención a partir de la condición establecida en D2 para los grupos R₁₉ y R₂₀.

Nuevamente me permito señalar al Examinador que una de las características inventivas de los compuestos de la presente invención es la combinación del grupo acilamino en la posición 7 y el grupo 4-cianobencilo en la posición 5 del núcleo 1,3-diazabicyclo[3.3.0]octano. Con esta combinación específica, los compuestos de la presente invención exhiben propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas mejoradas, como así lo confirman claramente los RESULTADOS EXPERIMENTALES disponibles con el presente escrito. De hecho, el documento D2 tampoco enseña o sugiere estas ventajas de los compuestos de la presente invención.

La anterior diferenciación demuestra de manera contundente que la persona versada en la materia estaría menos motivada a emplear estas enseñanzas de D2, dado que dicho documento no enseña ni sugiere los compuestos de la presente invención, y por ende, no pude afectar el nivel inventivo.

(iii) Entonces, una verdadera comparación demuestra claramente que los productos revelados en los documentos D1 y D2 carecen de elementos técnicos esenciales, como lo son la combinación del grupo acilamino en la posición 7 y el grupo 4-cianobencilo en la posición 5 del núcleo 1,3-diazabicyclo[3.3.0]octano, lo cuál permite lograr el resultado esperado en la presente invención, pero inesperado para la persona versada, en la mejora significativa de las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los compuestos resultantes y su eficacia in vivo en el tratamiento de condiciones inflamatorias. Son estos aspectos técnicos los que dispuestos de manera específica le proporcionan el nivel inventivo al producto revelado en la presente invención, porque en virtud de estos elementos es posible la obtención de novedosos compuestos para inhibir de manera eficaz

la adhesión celular, y que además resuelve problemas de baja potencia de los compuestos convencionales.

Así las cosas, no existen elementos técnicos que motivaran a la persona versada en la materia a realizar modificaciones sobre los compuestos revelados en dichos documentos D1 y D2 para lograr los compuestos específicos de la presente invención con sus ventajas mejoradas.

Se ha demostrado de manera contundente que la persona versada en la materia tendría que acudir a un trabajo experimental continuo y arduo, más que a la simple combinación mental de documentos como la señalada por el señor Examinador. En efecto, el señor Examinador puede notar que la presente invención no se trata de una simple combinación de sustituyentes escogidos al azar, sino que va mucho más allá en la búsqueda de una solución urgente a los problemas existentes con la baja eficacia de los compuestos convencionales para el tratamiento de condiciones inflamatorias. El aspecto inventivo de la presente invención surgió del esfuerzo intelectual realizado por el inventor, dirigido a superar los inconvenientes de los compuestos convencionales para la producción de nuevos medicamentos más eficaces. En este sentido, todos los esfuerzos del solicitante se enfocaron en encontrar la solución a dichos inconvenientes que no había sido sugerida hasta el momento por ningún documento de la técnica.

En vista de lo anterior, es claro que el análisis de la altura inventiva realizado por el señor Examinador **no se enfoca en el problema técnico resuelto, ni en los aspectos técnicos sobre los cuales recae el nivel inventivo de la invención.** Ninguno de los argumentos del señor Examinador demuestra en verdad como la invención habría podido llegar a ser obvia o evidente para una persona con conocimientos medios en la técnica que tuviera a su disposición los documentos citados y sus conocimientos generales.

De hecho, este aspecto es considerado por el citado Manual Andino de Patentes, el cual en su acápite "*Método para la evaluación del nivel inventivo*", establece lo siguiente: "*Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando*

199

como punto de partida la misma invención. Por lo tanto, el Examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención¹ (resaltado fuera de texto).

De acuerdo con los anteriores argumentos presentados, es claro que el Examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en el estado de la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su análisis en el momento en que el problema ya ha sido resuelto. En efecto, para el Examinador puede resultar obvia la presente invención, si limita su análisis al hecho de que ya existen en el estado de la técnica compuestos inhibidores de la adhesión celular. Sin embargo, el Examinador debe entender que esto no es suficiente, y por ende, tampoco puede desconocer que la disposición de nuevos elementos para lograr un resultado que no había sido posible hasta el momento resulta completamente novedosa e inventiva. De hecho, nunca se había sugerido una combinación de un grupo acilamino en la posición 7 y un grupo 4-cianobencilo en la posición 5, como si lo sugiere la presente invención, para mejorar las propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas de los compuestos resultantes. Sin estas sugerencias, es claro que la presente invención si constituye un salto cualitativo a la regla técnica.

En consecuencia, es claro que la presente invención cumple con el requisito de NIVEL INVENTIVO requerido sobre las enseñanzas de las referencias citadas, toda vez que ninguno de dichos documentos permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera evidente a la materia objeto reivindicado en la presente solicitud, con las características técnicas esenciales que brindan una solución efectiva al problema técnico propuesto.

¹Comunidad Andina. Secretaría General. "Manual para el examen de solicitudes de Patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina", Quito, Ecuador, 2004, pagina 78.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Los compuestos de la presente invención tienen propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas (esto es, peso molecular reducido, log D y solubilidad acuosa mejorada), y por ende, exhiben eficacia *in vivo* mejorada.

1. Compuestos Probados:

Las estructuras químicas de los compuestos evaluados son como siguen:

COMPUESTO DE REFERENCIA EJEMPLO 291 DEL DOCUMENTO WO 01/30781	
COMPUESTO A (EJEMPLO 1)	
COMPUESTO B (EJEMPLO 2)	
COMPUESTO C (EJEMPLO 5)	

2. MÉTODOS

2.1 SOLUBILIDAD

La solubilidad de cada compuesto se determinó en amortiguador acuoso de KH_2PO_4 50mM a pH ajustado a 6.5 con NaOH 1N. Cada compuesto (al menos 1 mg) se mezcló con 0.5-1.0 ml del amortiguador y se sonicó la suspensión a temperatura ambiente durante 30 minutos (UA 100 Shinmaindaikogyo Co., Japón). Y posteriormente la solución se mantuvo a temperatura ambiente por más de 1 hora. La solución se filtró empleando un filtro ULTRAFREE-MC 80.45 μm de poro, Millipore Co, MA) y el filtrado se analizó mediante HPLC.

2.2 PERITONITIS INDUCIDA POR TIOGLICOLATO

La instilación de tioglicolato intraperitoneal induce la peritonitis en conejos neonatales y adultos, en donde se ha reportado antígeno-1 asociado a la función del linfocito (LFA-1) es el principal mecanismo responsable de la acumulación de leucocitos en la cavidad peritoneal (ver: Graft et al, J. Appl. Physiol. 80, 1984-1992, 1996). Hemos usado este modelo con el fin de comparar la eficacia in vivo de los compuestos de la presente invención con aquella del compuesto WO 01/30781.

Los compuestos evaluados fueron suspendidos en Gelucire 44/14 al 10% (GATTEFOSSE, francia) y sonicado durante varios minutos en hielo. Cada solución o igual volumen del vehículo fue administrado a 10ml/kg de peso corporal.

La inducción de la peritonitis se hizo por el método de Graf et al. Con una modificación menor. De manera resumida, conejos blancos de Nueva Zelanda hembras de 4 días de edad (Kitayama Labes, Japón) fueron inyectados intra-peritonealmente con solución de tioglicolato (2ml de tioglicolato al 3%) hasta inducir la peritonitis.

Cada compuesto o un volumen igual del vehículo fue administrado a los 30 min antes de la inyección intra-peritoneal de tioglicolato. Se evaluaron los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la acumulación de leucocito a las 3 o 4 horas después de la inyección de tioglicolato.

Los resultados fueron expresados como promedio $\pm$ S.E.M. Las diferencias entre el control negativo y el control positivo fueron evaluadas empleando la prueba de Student t (StatView 5, SAS Institute Inc.). Se realizaron comparaciones estadísticas del número de células peritoneales exudadas entre los grupos de peritonitis con las pruebas de comparación múltiple de Dunnett (StatView 5, SAS Institute Inc.).

263

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 SOLUBILIDAD Y clogD

La Tabla 1 muestra los datos sobre el clogD y la solubilidad de los Compuestos evaluados. Los valores clogD (pH 6.5) para los compuestos de la presente invención fueron de 1.16-2.31, al menos una escala log menor que la del Compuesto referencia (3.82), calculado mediante el empleo de la serie ACD logD (Advanced Chemistry Development Inc., Canada). El valor logD (pH 6.5) para el Compuesto A fue de 2.43, lo cual está muy acorde con el valor clogD. Los datos de solubilidad para el Compuesto de referencia, el Compuesto A, el Compuesto B y el Compuesto C a pH 6.5 fueron 1.1, 53.2, 139.5 y 112.4 µg/ml, respectivamente, lo que indica que los compuestos de la presente invención tenían al menos 50 veces más solubilidad que el Compuesto de Referencia.

TABLA 1
PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Propiedad	Compuesto de referencia	Compuesto A	Compuesto B	Compuesto C
Peso molecular	516.30	457.31	514.36	473.31
clogD (pH 6.5)	3.82	2.31	1.16	1.51
Solubilidad (pH 6.5) (µg/ml)	1.1	53.2	139.5	112.4

3.2 PERITONITIS INDUCIDA POR TIOGLICOLATO

Los resultados son mostrados en las Figuras 1-3. Los datos son expresados como promedio ± S.E.M. (n=7-8). El 5 de inhibición es mostrado en paréntesis. ##P < 0.001 vs control negativo (Prueba Student T/StatView). **P < 0.01 vs control positivo (prueba de dos colas de Dunnett/StatView).

La administración oral del Compuesto A a 30 y 100 mg/kg resulto en una inhibición del 67.4 y 72.9% de la acumulación de leucocitos, respectivamente, en comparación con los animales tratados con el vehículo (P < 0.01) (Fig 2). El Compuesto B a 100 mg/kg inhibió la acumulación de leucocitos en 62.1% en comparación con los animales tratados con el

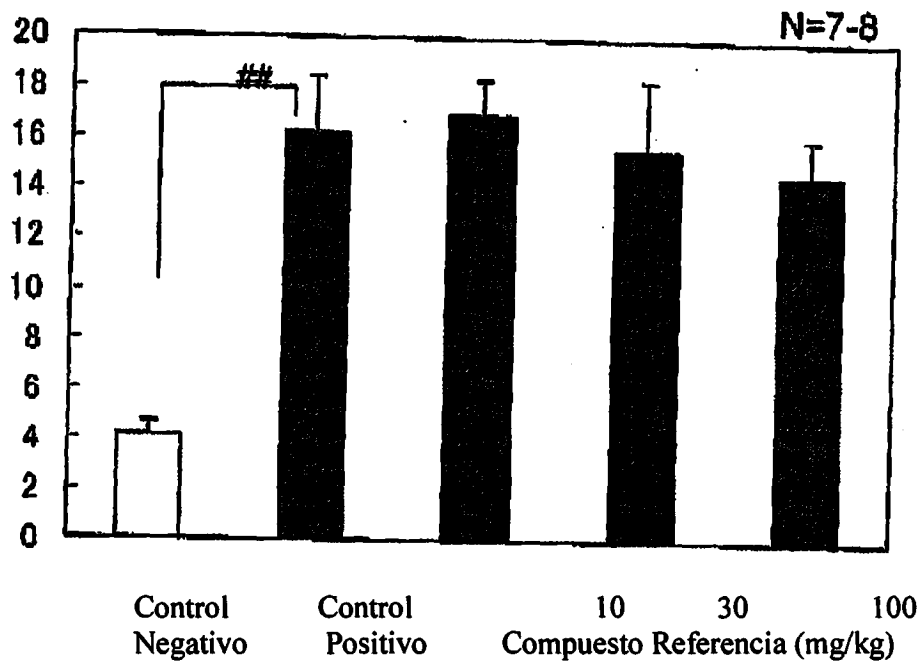


Figura 1. Efectos del Compuesto de Referencia en la acumulación de leucocitos peritoneal inducida por tioglicolato en conejos cachorros. El control negativo (barra abierta) recibió PBS intra-peritonealmente; el control positivo y los grupos de tratamiento (barras cerradas) recibieron tioglicolato intraperitonealmente. Se evaluó la acumulación de leucocitos en la cavidad intraperitoneal a las 4 horas después de la inducción de la peritonitis. Los datos son expresados como promedio $\pm$ S.E.M. (n=7-8). ##P < 0.001 vs control negativo (Prueba Student T/Statview).

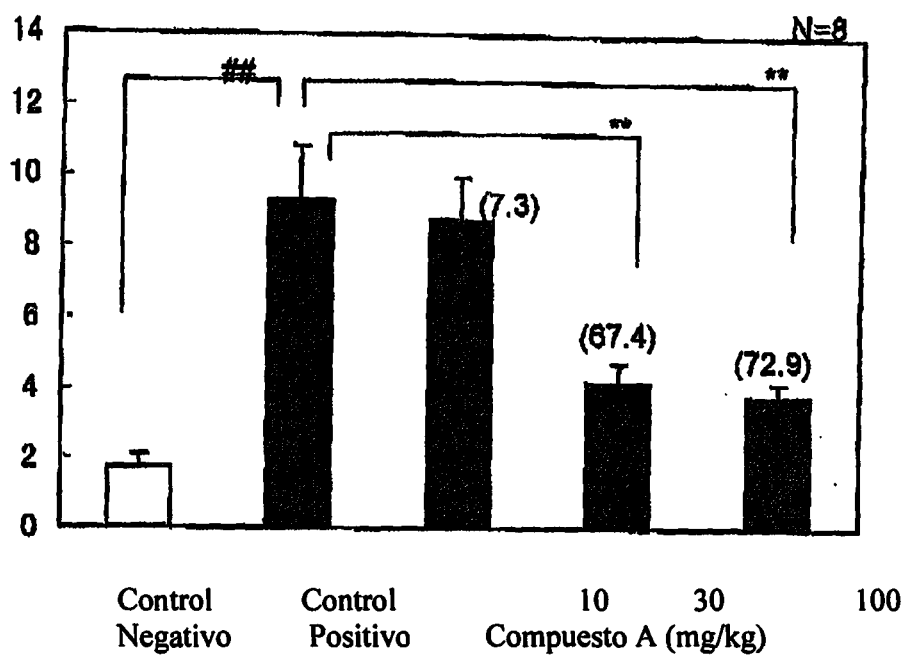


Figura 2. Efectos del Compuesto A en la acumulación de leucocitos peritoneal inducida por tioglicolato en conejos cachorros. El control negativo (barra abierta) recibió PBS intra-peritonealmente; el control positivo y los grupos de tratamiento (barras cerradas) recibieron tioglicolato intraperitonealmente. Se evaluó la acumulación de leucocitos en la cavidad intraperitoneal a las 3 horas después de la inducción de la peritonitis. Los datos son expresados como promedio $\pm$ S.E.M. (n=7-8). El % de inhibición es mostrado en paréntesis. ##P < 0.001 vs control negativo (Prueba Student T/StatView). **P < 0.01 vs control negativo (Prueba de Dunnett de dos colas /StatView).

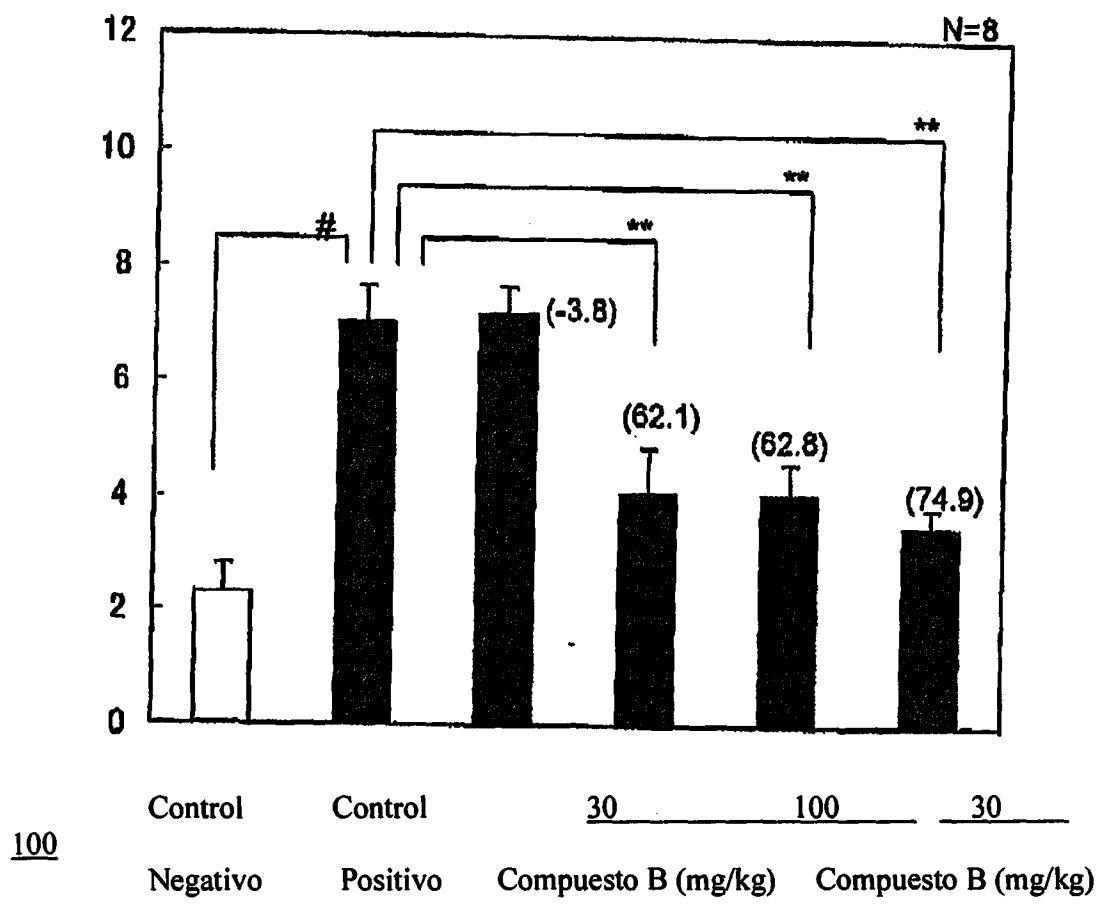


Figura 3. Efectos del Compuesto B y el Compuesto C en la acumulación de leucocitos peritoneal inducida por tioglicolato en conejos cachorros. El control negativo (barra abierta) recibió PBS intra-peritonealmente; el control positivo y los grupos de tratamiento (barras cerradas) recibieron tioglicolato intraperitonealmente. Se evaluó la acumulación de leucocitos en la cavidad intraperitoneal a las 3 horas después de la inducción de la peritonitis. Los datos son expresados como promedio $\pm$ S.E.M. (n=7-8). El % de inhibición es mostrado en paréntesis. ##P < 0.001 vs control negativo (Prueba Student T/StatView). **P < 0.01 vs control negativo(Prueba de Dunnett de dos colas /StatView)