

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-021161- -00004-0000

Fecha. 2010-05-27 16:55.57 Dep 2020 DIR NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve 379 FASENACIONALI
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios 13

Re: Expediente No. 06-021.161

Solicitud de patente de invención titulada:

**“COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y PROCEDIMIENTOS QUE
COMPRENDEN COMBINACIONES DE DERIVADOS DE 2-ALQUILIDEN-19-
NOR-VITAMINA D Y UN AGONISTA/ANTAGONISTA DE ESTRÓGENOS”.**

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2006/000025

RESPUESTA AL OFICIO No. 2646, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 66

DE FECHA 26 DE FEBRERO DE 2010

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado al momento de radicar la solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- las Reivindicaciones 1 y 2 originales fueron fusionadas en una única reivindicación (nueva Reivindicación 1);
- en la nueva Reivindicación 1 se elimino el termino “profármaco”;
- se eliminan las Reivindicaciones 4-11 originales;
- las Reivindicaciones 3-5 dependen de la Reivindicación 1 y se refieren a las diferentes formas de presentación en las que se puede incluir la combinación farmacoterapéutica de la presente invención.

2067
2067

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador argumenta que las Reivindicaciones 4-11 no son patentables porque se dirigen a métodos de tratamiento.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 4-11 han sido eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

3. a- El Examinador señala que el termino profármaco en las reivindicaciones no es claro, puesto que no define una estructura particular.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el término “profármaco” ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

4. a- El Examinador considera que las patentes US5843928 (D1) y WO02/091993 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención.

El Examinador señala que D1 revela derivados de 2-alquilen-19-nor-vitamina D para el tratamiento de enfermedades óseas. Particularmente, D1 reivindica el compuesto 2-metileno-19-nor-20 (S)-1 α , 25-dihidroxi vitamina D3.

Por su parte, D2 revela ligandos del receptor de estrógenos (p.ej. raloxifeno, (-)cis-6-phenyl-5-[4-(2-pyrrolidin-1yl-ethoxy)-phenyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-ol) útiles para el tratamiento de desordenes relacionados con la actividad estrogénica, tales como enfermedades óseas. Adicionalmente, D2 enseña que dichos compuestos son útiles en combinaciones con otros ingredientes activos para el tratamiento desordenes óseos inducidos por glucocorticodes. D2 específicamente señala que cualquier presiona medianamente versada en la materia puede identificar combinaciones terapéuticas útiles, que pueden incluir vitamina D o un análogo sintético del mismo.

El Examinador concluye que la única diferencia en la presente invención es el uso de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3, pero que dicha diferencia aparentemente no proporciona ninguna ventaja técnica. De hecho, el arte previo sugiere combinaciones como las reivindicadas en la presente invención.

2) b- i) En primer lugar, deseo señalar que la presente invención se refiere específicamente a una combinación farmacéutica que comprende 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3 (2MD) y un agonista/antagonista estrogénico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Particularmente, una reclamada es una combinación de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3 y un modulador selectivo del receptor de estrógeno que es el (-)cis-6-fenil-5-[4-82-pirrolodin-1-il-etoxi)-fenil,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol.

ii) En relación con el arte previo citado, me permito señalar respetuosamente que la combinación específica de la presente invención que comprende 2MD y (-)cis-6-fenil-5-[4-82-pirrolodin-1-il-etoxi)-fenil-5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol, es diferente a la materia derivable de D1 y D2 o la combinación de éstos.

Particularmente, en D1 no existe referencia alguna que enseña la combinación de 2MD y de un modulador selectivo del receptor de estrógeno. La divulgación de D1 más cercana a la presente invención se encuentra en la columna 17, líneas 40-60, en donde se indica que las formulaciones pueden contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, y que los compuestos allí reivindicados pueden ser administrados solos o junto con otros compuestos activos de vitamina D. Sin embargo, lo anterior no constituye una indicación directa de que 2MD puede ser combinada con un modulador selectivo del receptor de estrógenos y aún menos específicamente con el (-)cis-6-fenil-5-[4-82-pirrolodin-1-il-etoxi)-fenil,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol.

Es más, D1 induciría a la persona medianamente versada en la materia a apartarse de combinar un compuesto de vitamina D, tal como 2MD, con un modulador del receptor de estrógenos. Pues, D1 enseña que el compuesto 2MD aumenta la movilización del calcio óseo. De otra parte, es bien conocido que los moduladores del receptor de estrógenos son empelados para tratar osteoporosis mediante inhibición de la reabsorción de calcio, es decir, bloquean la movilización del calcio desde el hueso hacia el torrente sanguíneo. Esta función de los moduladores del receptor de estrógenos es completamente opuesta a lo que se enseña como la actividad principal de 2MD en D1. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia no combinaría estos dos fármacos porque asumiría que 2MD cancelaría o se opondría a la actividad del modulador del receptor de estrógenos. Conociendo que el 2MD incrementa la movilización del calcio desde el hueso, y el modulador de estrógenos bloquea la movilización del calcio desde el hueso, **¿porqué una persona versada en la materia combinaría éstos dos fármacos?** Estos dos fármacos aparentemente funcionan de maneras opuestas, por lo tanto, no sería lógico combinarlos para tratar una enfermedad metabólica del hueso, dado que sus actividades se oponen.

3) iii) En cuanto a D2, dicho documento no proporcionan ninguna enseñanza acerca de que el 2MD puede ser combinado con un modulador del receptor de estrógeno. Probablemente, la divulgación más cercana en D2 puede encontrarse en la pagina 15, líneas 15-33, establece que los compuestos allí descritos pueden ser combinados con otros agentes conocidos en el arte, útiles en el tratamiento o prevención de la perdida ósea, tales como “vitamina D” y “análogos sintéticos de vitamina D”. En esencia, la referencia de D2 enseña una combinación de moduladores del receptor de estrógenos con la forma natural de la vitamina D o con cualquier “análogo sintético de vitamina D”, lo que implica una enseñanza demasiado amplia para motivar o sugerir el 2MD como el análogo sintético de vitamina D a seleccionar.

Adicionalmente, debo anotar que el 2MD no actúa propiamente como la vitamina D, puesto que el 2MD presenta una actividad biológica única y extremadamente alta en movilización del calcio óseo, pero muy baja o nula en el transporte de calcio intestinal. Esto contrasta directamente con la forma hormonal de la vitamina D, es decir $1\alpha, 25$ -dihidroxi vitamina D3 que presenta las dos actividades, tanto una elevada movilización de calcio óseo, como una alta movilización de calcio intestinal. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia a partir de la divulgación de D2 no estaría en capacidad de llegar a la combinación específica de 2MD con un modulador del receptor de estrógeno y aún menos específicamente con el (-)-cis-6-fenil-5-[4-82-pirrolodin-1-il-etoxi]-fenil,5,6,7,8-tetrahydronaftalen-2-ol.

4) De otra parte, el Examinador afirma que D2 enseña que los moduladores del receptor de estrógenos son útiles en el tratamiento de osteoporosis, fracturas de huesos y demás desordenes de pérdida ósea, y que pueden ser usados en combinación con otros fármacos, por ejemplo, con vitamina D o derivados sintéticos de la misma. El Examinador da a entender que D2 sugiere que cualquier análogo de vitamina D puede ser usado en combinación con moduladores del receptor de estrógenos en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. Sin embargo, me permito hacer referencia a las patentes US6,627,622, US6,566,332 y US6,579,861, las cuales hacen referencia a compuestos tipo 2-metilen-nor vitamina D que son considerados como analogos sintéticos de vitamina D y que se encuentra cobijados por la formula general divulgada en D1. No obstante, ninguno de dichos compuestos exhibe actividad calcificante significativa, y por lo tanto no sería útil en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. En otras palabras, ninguno de estos compuestos presenta una actividad de transporte de calcio intestinal u ósea significativa. Por lo tanto, aún si cualquiera de estos compuestos “análogos sintéticos de vitamina D” se combinara con moduladores del receptor de estrógeno, éstos no presentarían ningún efecto sinérgico en el tratamiento de enfermedades metabólicas óseas. Por lo tanto, no se puede asumir, como lo hace equivocadamente el Examinador en vista de D2, que cualquier análogo sintético de vitamina D puede ser utilizado con moduladores del receptor de estrógeno.

5
209

iv) Las nuevas Reivindicaciones 1-5 reclaman composiciones farmacéuticas que comprende específicamente el compuesto 2MD en combinación con un modulador selectivo del receptor de estrógeno, lo que para el Examinador en desconocimiento de las patentes US6,627,622, US6,566,332 y US6,579,861 parecería obvio.

5)

Sin embargo, y como se mencionó arriba, aunque el compuesto 2MD y los moduladores del receptor de estrógenos son empleados para tratar enfermedades similares, éstos actúan de maneras opuestas, por lo que su combinación no sería obvia.

El 2MD puede ser usado para tratar enfermedades en las que se requiera una alta movilización del calcio óseo, por ejemplo en caso de osteoporosis de bajo recambio óseo. A su vez, los moduladores del receptor de estrógeno que actúan como estrógenos pueden producir las mismas respuestas positivas del estrógeno, pero sin los efectos negativos, y aun cuando puedan tratar osteoporosis lo hacen mediante la inhibición de la reabsorción de calcio; es decir, bloqueando la movilización de calcio desde el hueso hacia el torrente sanguíneo, lo que resulta opuesto al funcionamiento del 2MD y por lo tanto su combinación no es lógica en vista del arte previo.

6)

v) Ahora bien, aún cuando la combinación de estos dos activos parece inviable en vista de la información existente en el estado de la técnica, los inventores han encontrado que sorprendentemente dichos compuestos presentan un efecto sinérgico en lugar de anularse mutuamente como era esperado.

De acuerdo con los datos que se adjuntan al presente memorial (ANEXO No 1), en la presente invención se encontró que el 2MD presenta un efecto anabólico en el hueso, es decir, tiene un efecto directo en la actividad del osteoblasto, estimulando la producción de nuevo hueso. Presento datos que demuestran que el 2MD estimula las células osteoblásticas para que formen hueso mineralizado. Por lo tanto, una combinación de un receptor de estrógeno que bloquea la movilización de calcio del hueso, con 2MD, que estimula los osteoblastos para producir nuevo hueso, resultaría en una combinación adecuada para tratar de manera más efectiva enfermedades metabólicas del hueso como osteoporosis, principio que no había sido propuesto con anterioridad a la presente invención.

Aún cuando D1 menciona que el 2MD puede ser usado para tratar enfermedades en las que la formación de hueso es deseada, es importante anotar que D1 se refiere especialmente a osteoporosis de bajo recambio de calcio y no enseña la habilidad del compuesto en estimular osteoblastos a la producción de hueso (como se demuestra en los datos adjuntos).

La osteoporosis es una enfermedad compleja y presenta numerosas causas. Así, una persona medianamente versada en la materia no asumiría a primera vista, a partir de la divulgación de D1

210

y D2, que la combinación de un modulador del receptor de estrógenos y 2MD serían efectivos en contra de la osteoporosis. Por ejemplo, una causa de osteoporosis es el bajo recambio óseo; una segunda causa de osteoporosis puede ser la falta de suficientes osteoblastos que creen hueso; una tercera causa de osteoporosis es una alta reabsorción de hueso, que puede ser causada por osteodistrofia renal, hiperparatiroidismo u otras enfermedades que resultan en una alta expresión de PTH; una cuarta causa es la incapacidad de ciertos pacientes para absorber calcio de la dieta para que sea usado en la generación de hueso (enfermedad de intestino delgado).

Por lo tanto, al analizar la divulgación de D1 respecto de la actividad del 2MD, y comparándola con las anteriores causas potenciales de osteoporosis, se encuentra que aunque el 2MD puede ser anabólico de hueso y estimulante de los osteoblastos para formar nuevo hueso, no es obvio que este pueda ser usado para atacar las 5 causas anteriores de osteoporosis. Por ejemplo, considerando que el 2MD incrementa significativamente la movilización de calcio desde el hueso, en principio este no sería utilizado en una situación en la que la osteoporosis es causada por una alta reabsorción de hueso, es así como se esperaría que el uso de 2MD sólo incrementaría o exageraría el problema. De igual manera, y siendo que el 2MD no incrementa el transporte intestinal de calcio, no sería deseable emplearlo en una condición donde la osteoporosis es causada por un transporte inadecuado de calcio. Sin embargo, dado que 2MD estimula los osteoblastos e incrementa el recambio óseo, sería deseable emplearlo en el tratamiento de osteoporosis causada por falta de suficientes células osteoblásticas y/o causada por bajo recambio óseo.

En conclusión, para una persona medianamente versada en la materia no sería obvio, el uso de 2MD con un modulador del receptor de estrógenos para tratar todas las causas de osteoporosis.

7) 5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 424 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos: - Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Anexo 1, que incluye datos de actividad relacionados con la invención.

211

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(primer examen de fondo)

1. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3 y un modulador selectivo del receptor de estrógeno que es el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. La composición de la Reivindicación 1, donde el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol se encuentra en la forma de sal tartrato.
3. La composición de las Reivindicaciones 1 o 2 formulada para ser administrada oralmente.
4. La composición de las Reivindicaciones 1 o 2 formulada para ser administrada parenteralmente.
5. La composición de las Reivindicaciones 1 o 2 formulada para ser administrada de manera transdermica.

212

Example

Human bone samples discarded after surgical procedures from patients undergoing hip/knee replacement surgeries are obtained under an approved IRB protocol (Protocol #2001-055) and processed as described below. These bone pieces are otherwise routinely discarded as waste material during surgery.

The bone pieces are thoroughly washed and cleaned under sterile conditions using phosphate-buffered (PBS). These pieces are then cut to obtain smaller pieces ($1-2 \text{ mm}^3$) and subjected to enzymatic digestion process to isolate osteoblasts as described below.

Osteoblastic cells are obtained from the bone pieces by collagenase digestion. Briefly, the bone samples are washed twice in PBS and dissected in about 1 mm^3 size fragments which are then sequentially digested in trypsin (1 mg/mL) for ten minutes, followed by dispase (2 mg/mL) for twenty minutes, and bacterial collagenase [Collagenase A] (3 mg/mL) twice for thirty minutes in PBS at 37°C in a water bath. Cells released by collagenase digestion are then washed, counted and grown to sub-confluence in 25 cm^2 cell culture flasks in 1:1 Ham's F12/Dulbecco's modification of Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum. Cells are cultured at 37°C in a humidified atmosphere of 5% CO_2 /95% air. Medium changes are made every 2-3 days and cells are cultured until they are 80% confluent. Cells are then trypsinized, washed and frozen from early passages for evaluation using techniques as described below.

In order to evaluate the ability of osteoblasts to form bone nodules *in vitro*, cells are cultured in 6 well plates at $1-3 \times 10^5$ cells/well. Cells are cultured in the presence of either $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ or vitamin D analogs at various doses for 7 days. Complete medium changes are carried out twice during the 7-day period and the medium is supplemented with fresh compounds (either $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ or 2-methylene-19-nor-(20S)- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 – 2MD) during each medium change. At days 10 and 13, complete medium changes are carried out and the

9
2/3
213

compounds are replaced by treatment with ascorbic acid (50 μ g/ml) and β -glycerol phosphate (10mM). A third dose of ascorbic acid and β -glycerol phosphate is added to the cultures on day 15 if needed. Following the culture period, cells are stained using the Von Kossa technique. Briefly, cells are stained with 5% silver nitrate for 30 minutes in the dark, rinsed with distilled water, reduced with sodium carbonate/formaldehyde solution for 2 minutes and washed under tap water for 10 minutes. The cells are then stained with methyl green pyronin for 20 minutes, washed with water followed by two washes of absolute alcohol. By this method, bone nodule formation *in vitro* is confirmed by the presence of calcium phosphate (calcified matrix) that stains dark brown to black in the nodular regions of the culture(Marie^{15, 16}, 1994; 1995; Shevde et al.17, 2001). Bone nodule formation *in vitro* can be assessed quantitatively by various published procedures.

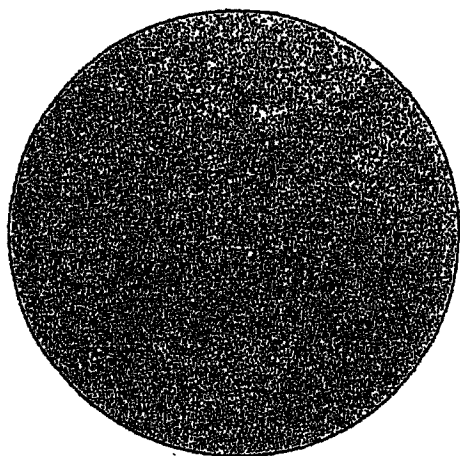
10
214
214

Results and Interpretation

Figure 1 illustrates photographs of the osteoblast cultures after 14 days of incubation and shows dramatically that very little change is introduced by 1,25-(OH)₂D₃ when provided at 10⁻⁸ molar. Thus, the native vitamin D hormone appears to have a minimum effect on the osteoblasts to form mineralized bone. Figure 2 provides a Von Kossa stained series of cultures with different concentrations of 1,25-(OH)₂D₃ or 2MD. These results clearly demonstrate that 2MD has a unique and strong action on stimulating the osteoblast cultures to form mineralized bone as revealed by the Von Kossa stain. Even at a concentration of 10⁻¹² molar, 2MD produced a saturating degree of new bone formation. These results have been repeated with different human osteoblast cultures on several occasions with identical results and conclusions. Further, similar results have been repeated with different human osteoblast cultures on several occasions with identical results and conclusions. Further, similar results have been obtained with primary mouse calvarial osteoblast cultures. It is evident that 2MD specifically and markedly induces osteoclastic-mediated bone formation. These results suggest that this compound and its related analogs can be used to stimulate osteoblast-mediated bone growth. This is confirmed by the ability of this compound to markedly stimulate bone mass accumulation in the ovariectomized animal (DeLuca U.S. Patent No. 6,306,844). The present results, however, demonstrate that this accumulation of bone mass is due to a marked stimulation in the formation of new bone. It can be envisioned, therefore, that 2MD and its analogs might be extremely useful in stimulating callus formation and fracture healing. Thus, a patient who has fractured any portion of his/her skeleton could be treated orally, systemically, or directly with 2MD to facilitate fracture healing. One can envision providing 2MD in a slow-release form at the site of the fracture; thereby providing a slow-release form such as 2MD 25-acetate or in an osmotic

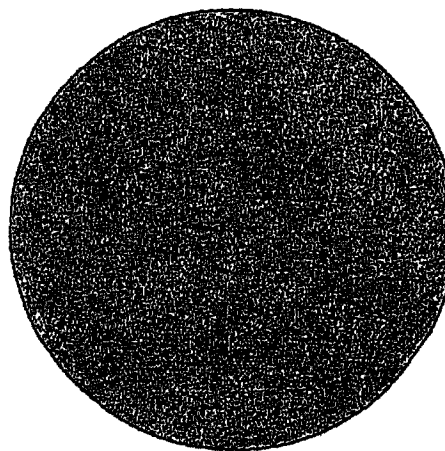
2/15/84

minipump to deliver a small amount of this compound each hour, or could be implanted in an immobilized form or injected in an immobilized form into the fracture area. Further, these results suggest that this compound either provided systemically or placed at the site would markedly stimulate the growth and healing of bone transplants as for example in distraction osteogenesis procedures. One can also envision that this compound could be very useful in patients who have had implants or devices that are used to heal or hold bone in place.



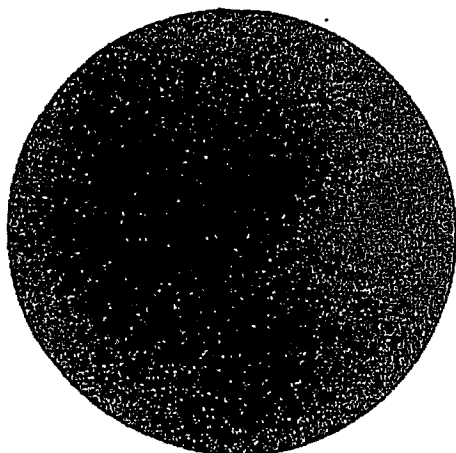
control

Figure 1a



1,25(OH)₂D₃

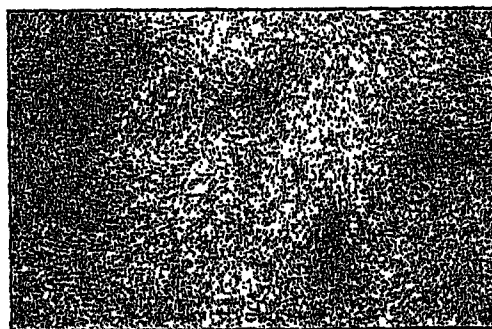
Figure 1b



2MD

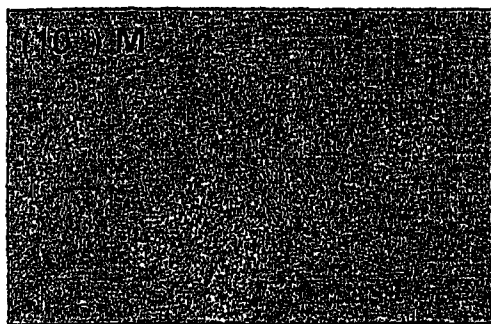
13
217
1/2

2/2



Control

Figure 2a



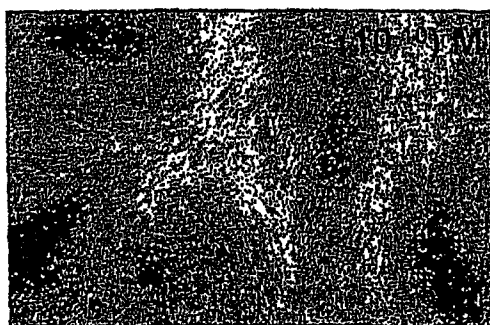
1,25(OH)₂D₃

Figure 2b



1,25(OH)₂D₃

Figure 2c



1,25(OH)₂D₃



(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
24 January 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/05824 A1

(51) International Patent Classification⁷: **A61K 31/593**,
A61P 19/10, 17/06, 35/00

(21) International Application Number: PCT/US01/21660

(22) International Filing Date: 10 July 2001 (10.07.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/616,778 14 July 2000 (14.07.2000) US

(71) Applicant: **WISCONSIN ALUMNI RESEARCH
FOUNDATION** [US/US]; 614 North Walnut Street,
Madison, WI 53705 (US).

(72) Inventors: **DELUCA, Hector, F.**; 1809 Highway BB,
Deerfield, WI 53531 (US). **SMITH, Connie, M.**; 8800
County ID, Blue Bounds, WI 53517 (US).

(74) Agents: **WOZNY, Thomas, M.** et al.; Andrus, Sceales,
Starke & Sawall, LLP, 100 East Wisconsin Avenue, Suite
1100, Milwaukee, WI 53202 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

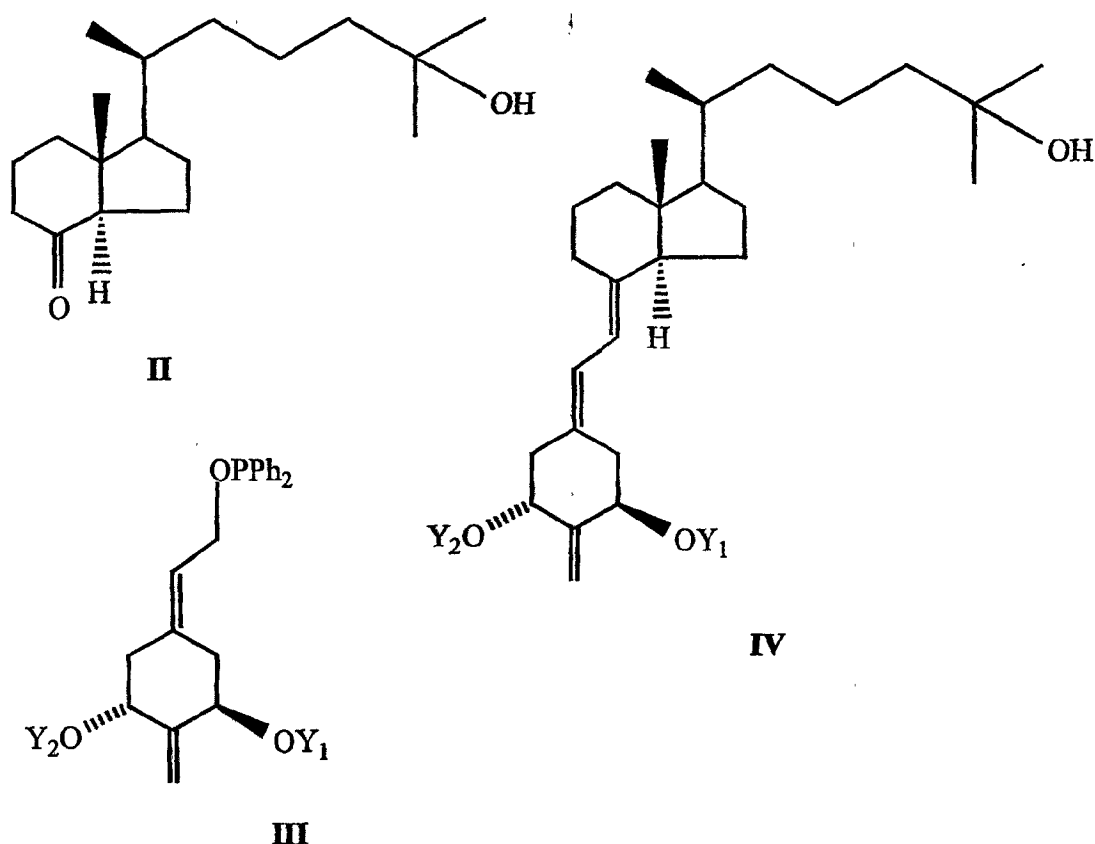
- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: USE OF 2 α -METHYL-19-NOR-20(S)-1 α ,25-DIHYDROXYVITAMIN D₃ TO INCREASE BONE STRENGTH

(57) Abstract: This invention provides pharmaceutical uses for 2 α -methyl-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. This com-
pounds is characterized by high bone calcium mobilization activity demonstrating preferential activity on bone. This results in a
novel therapeutic agent for the treatment of diseases where bone formation is desired, particularly osteoporosis. This compound also
exhibits pronounced activity in arresting the proliferation of undifferentiated cells and inducing their differentiation to the monocyte
thus evidencing use as an anti-cancer agent and for the treatment of skin diseases such as psoriasis. This compound also increases
both breaking strength and crushing strength of bones evidencing use in conjunction with bone replacement surgery such as hip and
knee replacements.

WO 02/05824 A1



In the structures II, III, and IV groups Y₁ and Y₂ are hydroxy-protecting groups, it being also understood that any functionalities that might be sensitive, or that
 5 interfere with the condensation reaction, be suitably protected as is well-known in the art. The process shown above represents an application of the convergent synthesis concept, which has been applied effectively for the preparation of vitamin D compounds [e.g. Lythgoe et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 590 (1978); Lythgoe, Chem. Soc. Rev. 9, 449 (1983); Toh et al., J. Org. Chem. 48,
 10 1414 (1983); Baggiolini et al., J. Org. Chem. 51, 3098 (1986); Sardina et al., J. Org. Chem. 51, 1264 (1986); J. Org. Chem. 51, 1269 (1986); DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,086,191; DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,536,713].

Hydrindanones of the general structure II are known, or can be prepared by known methods.

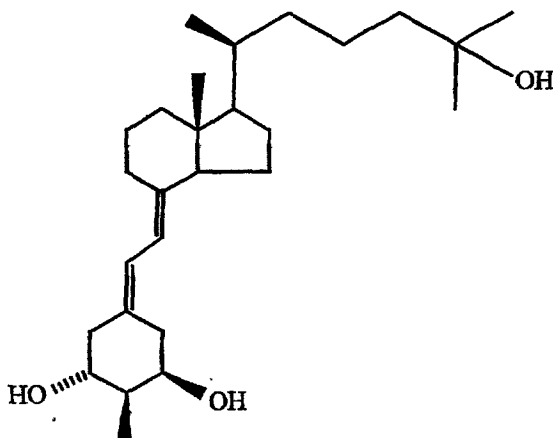
vitamin D carbon skeleton changes the character of its 1α - and 3β - A-ring hydroxyls. Both hydroxyls are allylic to the exocyclic methylene group similar to the 1α -hydroxyl group (crucial for biological activity) in the molecule of the natural hormone, $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is directed toward 2α -methyl-19-nor-20(S)- $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 , its biological activity, and various pharmaceutical uses for this compound.

10 Structurally this 19-nor analog is characterized by the general formula I shown below:



The solid wedge-shaped line to the methyl substituent at C-20 indicates that carbon 20 has the S configuration.

15 The above compound exhibits a desired, and highly advantageous, pattern of biological activity. This compound is characterized by intestinal calcium transport activity equal to that of $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 , but exhibiting relatively high activity, as compared to $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D_3 , in its ability to mobilize calcium from bone. Hence, this compound is highly specific in its calcemic activity. Its preferential activity on mobilizing calcium from bone allows

the in vivo administration of this compound for the treatment of metabolic bone diseases where bone loss is a major concern. Because of its preferential activity on bone, this compound would be a preferred therapeutic agent for the treatment of diseases where bone formation is desired, such as osteoporosis, especially
5 low bone turnover osteoporosis, steroid induced osteoporosis, senile osteoporosis or postmenopausal osteoporosis, as well as osteomalacia and renal osteodystrophy. The treatment may be transdermal, oral or parenteral. The compound may be present in a composition in an amount from about 0.1 $\mu\text{g/gm}$ to about 50 $\mu\text{g/gm}$ of the composition, and may be administered in dosages of from
10 about 0.1 $\mu\text{g/day}$ to about 10 $\mu\text{g/day}$.

The compound of the invention is also especially suited for treatment and prophylaxis of human disorders which are characterized by an imbalance in the immune system, e.g. in autoimmune diseases, including multiple sclerosis, diabetes mellitus, host versus graft reaction, and rejection of transplants; and
15 additionally for the treatment of inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis and asthma, as well as the improvement of bone fracture healing and improved bone grafts. Acne, alopecia, skin conditions such as dry skin (lack of dermal hydration), undue skin slackness (insufficient skin firmness), insufficient sebum secretion and wrinkles, and hypertension are other conditions which may
20 be treated with the compound of the invention.

The above compound is also characterized by high cell differentiation activity. Thus, this compound also provides a therapeutic agent for the treatment of psoriasis, or as an anti-cancer agent, especially against leukemia, colon cancer, breast cancer and prostate cancer. The compound may be present in a
25 composition to treat psoriasis in an amount from about 0.01 $\mu\text{g/gm}$ to about 50 $\mu\text{g/gm}$ of the composition, and may be administered topically, transdermally, orally or parenterally in dosages of from about 0.01 $\mu\text{g/day}$ to about 10 $\mu\text{g/day}$.

220 220

For the preparation of the required phosphine oxides of general structure III, a new synthetic route has been developed starting from a methyl quinate derivative which is easily obtained from commercial (1R,3R,4S,5R)-(-)-quinic acid as described by Perlman et al., Tetrahedron Lett. 32, 7663 (1991) and DeLuca et al., U.S. Pat. No. 5,086,191.

The overall process of the synthesis of compound I is illustrated and described more completely in U.S. Patent No. 5,945,410 issued August 31, 1999 and entitled "2-Alkyl-19-Nor-Vitamin D Compounds" the specification of which is specifically incorporated herein by reference.

10

BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2 α -METHYL-20(S)- 19-NOR-1,25-(OH)₂D₃

The introduction of a methyl group in the 2 α -position of the 20(S) isomer of 19-nor-1,25-(OH)₂D₃ had little or no effect on binding to the porcine intestinal vitamin D receptor. This compound bound equally well to the porcine receptor as compared to the standard 1,25-(OH)₂D₃ (Figure 1). It might be expected from these results that this compound would have equivalent biological activity. Surprisingly, however, the 2 α -methyl and 20(S) substitutions produced a highly selective analog with its primary action on bone.

20) Figure 2 shows that 2AMD is extraordinarily effective in building bone mass in ovariectomized rats as compared to the native hormone without increasing serum calcium concentration. This is as yet an unprecedented new finding for a vitamin D compound.

25 Figure 3 illustrates that 2AMD is 50-100 times more potent than 1,25(OH)₂D₃ on HL-60 differentiation, making it an excellent candidate for the treatment of psoriasis and cancer, especially against leukemia, colon cancer, breast cancer and prostate cancer.

220 A
220 A

Table 1 illustrates that 2AMD is very effective in restoring bone of ovariectomized, old female rats at 32 pmol given 2 times per week as compared to 1,25(OH)₂D₃ given at high doses 3 times per week. Note: 2AMD also increases % ash in the femur.

5 Table 2 shows that 2AMD increases breaking strength in the femurs (cortical strength) and crushing strength in the vertebra (trabecular strength) of animals shown in Table 1.

Table 3 shows that 2AMD has selective activity on bone.

10 Competitive binding of the analogs to the porcine intestinal receptor was carried out by the method described by Dame et al (Biochemistry 25, 4523-4534, 1986).

The differentiation of HL-60 promyelocytic into monocytes was determined as described by Ostrem et al (J. Biol. Chem. 262, 14164-14171, 1987).

15 INTERPRETATION OF DATA

2AMD is about as active as 1,25(OH)₂D₃ in binding to the vitamin D receptor (Figure 1). However, it is between 10-100 times more active than 1,25-(OH)₂D₃ in causing differentiation of the promyelocyte, HL-60, into the monocyte (Figure 3). This result suggests that 2AMD will be very effective in psoriasis
20 because it has direct cellular activity in causing differentiation and in suppressing growth. It also indicates that it will have significant activity as an anti-cancer agent, especially against leukemia, colon cancer, breast cancer and prostate cancer, or as an agent in the treatment of psoriasis.

25 { The most important result, however, is that 2AMD is extremely effective not only in restoring bone mass of ovariectomized, old female breeder rats as shown in Figure 2 and Tables 1 and 2, but it causes an increase in bone mass above that of sham-operated controls. This illustrates that 2AMD is very likely having an anabolic effect on bone or increasing bone formation. Importantly, the

221
221

increased bone mass provided by 2AMD translates into marked increases in bone strength. This increased strength to fracture in femur shows cortical strength while increased strength to crush fractures of vertebra illustrates trabecular bone strength (Table 2). Interestingly, even the percent ash is unexpectedly increased further by 2AMD. Of great importance is that at the dosage levels used in this study, there was no change in serum calcium of animals that showed the marked elevation of bone mass. This argues that a window of safety exists between the use of 2AMD to increase bone mineral content and the action of 2AMD in elevating serum calcium.

When given for 7 days in a chronic mode, the most potent individual compound tested was 2α -methyl 19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ (Table 3). When given at 130 pmol/day, the activity of this compound on bone calcium mobilization (serum calcium) was much higher than that of the native hormone, possible as high as 10 or 100 times higher. Under identical conditions, twice the dose of 1,25-(OH)₂D₃ gave a serum calcium value of 6.6 ± 0.4 mg/100 ml, while 2α -methyl-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ gave a value of 8.3 ± 0.7 mg/100 ml of serum calcium at the 130 pmol dose. When given at 260 pmol/day, 2α -methyl-19-nor-20S-1,25-(OH)₂D₃ produced the astounding value of 10.3 ± 0.11 mg/100 ml of serum calcium at the expense of bone. To show its selectivity, this compound also produced a significant change in intestinal calcium transport at both the 260 pmol and the 130 pmol dose levels while having a strong bone calcium mobilizing activity. At the higher dose, the 2α -methyl-20(S) compound did produce a significant intestinal transport response but also gave an enormous bone mobilization response. With respect to the 2β -methyl-19-nor-20(S) compound, the data in Table 3 show it has little, if any, intestinal calcium transport activity, and little, if any, bone mobilization activity. Thus, the 2α -methyl-19-nor-20(S)-derivative showed strong preferential bone calcium mobilizing activity. These

animals received only the 0.1 ml of 95% propylene glycol, 5% ethanol. Twenty-four hours after the last dose, the rats were sacrificed and intestinal calcium transport was determined everted sac technique as previously described and serum calcium determined by atomic absorption spectrometry on a model 3110
5 Perkin Elmer instrument (Norwalk, CT). There were 5 rats per group and the values represent mean $\pm$ SEM.

For treatment purposes, the compound of this invention defined by formula I may be formulated for pharmaceutical applications as a solution in innocuous solvents, or as an emulsion, suspension or dispersion in suitable
10 solvents or carriers, or as pills, tablets or capsules, together with solid carriers, according to conventional methods known in the art. Any such formulations may also contain other pharmaceutically-acceptable and non-toxic excipients such as stabilizers, anti-oxidants, binders, coloring agents or emulsifying or taste-modifying agents.

15 The compound may be administered orally, topically, parenterally or transdermally. The compound is advantageously administered by injection or by intravenous infusion or suitable sterile solutions, or in the form of liquid or solid doses via the alimentary canal, or in the form of creams, ointments, patches, or similar vehicles suitable for transdermal applications. Doses of from 0.1 μ g to
20 10 μ g per day of the compounds are appropriate for treatment purposes, such doses being adjusted according to the disease to be treated, its severity and the response of the subject as is well understood in the art. Since the compound exhibits specificity of action, each may be suitably administered alone, or together with graded doses of another active vitamin D compound -- e.g. 1 α -
25 hydroxyvitamin D₂ or D₃, or 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ -- in situations where different degrees of bone mineral mobilization and calcium transport stimulation is found to be advantageous.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE.

ASUNTO	Radicación	06 021161
	Trámite	002
	Evento	379
	Actuación	519
	Oficio	1 05 4 9
	Folios	013

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

No. Sol. Internacional	PCT/IB2004002900
Fecha de Presentación Internal.	06-09-2004

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

Documentos estudiados

Descripción: Folios: 51 a 138 (como se radicó inicialmente)

Reivindicaciones: Folios: 139 a 141 (como se radicó inicialmente)
Folio: 211 Modificado.

Prioridad: Folio 1 (23-06-2003, US10/601,477).

Respuesta del solicitante : Folios : 205 a 210.

Se acepta para estudio el capítulo reivindicatorio del folio 211.

Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Composiciones farmacéuticas y procedimientos que comprenden combinaciones de derivados de 2-alkiliden-19-Nor-Vitamina D y un agonista/antagonista de estrógenos.

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxivitamin D3 y un modulador selectivo del receptor de estrógeno

que el es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de combinaciones útiles para tratar la osteoporosis senil, posmenopáusica, fracturas de huesos, injerto de huesos, cáncer de mama, de próstata, obesidad, osteopenia, osteoporosis masculina, fragilidad, daño muscular o sarcopenia.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3 y un modulador selectivo del receptor de estrógeno que es el es (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K31/593.

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 19-09-2003, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D2	WO02/091993	ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS	21-11-2002
D3	WO02/05824	USE OF 2 ALPHA -METHYL-19-NOR-20(S)-1 ALPHA ,25-DIHYDROXYVITAMIN D>3< TO INCREASE BONE STRENGTH	24-01-2002

D2 (folios 190 a 200) divulga el lasofoxifeno (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol), como un modulador de receptor de estrógeno, útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades relacionadas con la pérdida de hueso , tales como fracturas óseas osteoporosis. Este puede ser combinado con otros agentes conocidos útiles en la osteoporosis u otros desórdenes del hueso.

D3 (folios 218 a 222) divulga el compuesto 2MD (2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3) , el cual incrementa la formación del hueso , por lo que es útil para tratar la osteoporosis y otras enfermedades relacionadas con la pérdida de hueso.

Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo18 D486)

La reivindicación 1 dice: “ Una composición farmacéutica que comprende el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3 y un modulador selectivo del receptor de estrógeno que es el ,(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo”.

SOLICITUD	D2		D3	
Una composición farmacéutica que comprende	Composiciones farmacéuticas que comprenden		Composiciones farmacéuticas que comprenden	
2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3 (2MD)	-	sugiere la combinación con otros agentes útiles para el tratamiento de la osteoporosis y dentro de ellos los análogos de vitamina D.	√	2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3 (2MD)
(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol .	√	(-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol .	-	No especifica.

El documento del estado de la técnica más cercano es D2, que enseña ligandos para receptores estrogénicos (lasofoxifeno, (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol , folio 194, página 20, línea 4) que son usados en el tratamiento y prevención de una variedad de condiciones relacionadas con el funcionamiento estrogénico como pérdida de hueso, fracturas, osteoporosis etc... (Ver folio 190, Abstract). Estos compuestos son útiles en combinación con otros agentes conocidos para el tratamiento de la pérdida de hueso, fracturas, osteoporosis. La combinación con otros agentes útiles en la osteoporosis u otros desórdenes del hueso están dentro del alcance del documento; aquí se especifica que una persona ordinariamente versada en el arte es capaz de discernir cuales combinaciones serían útiles para lo que desea obtener y tales agentes de combinación pueden incluir Vitamina D o un análogo sintético de vitamina D (Ver folio 191, página 15, líneas 15-17 , líneas 24-28 y línea 32 a 33 y reivindicación 23, folio 199).

La solicitud se diferencia de D2 en que se especifica que el análogo de vitamina D es el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado ò una ventaja a las composiciones reclamadas en esta solicitud, ya que estas no parecen presentar un efecto superior en el tratamiento de enfermedades relacionadas con pérdida de hueso tales como osteoporosis, fracturas entre otras.

En este caso al observar la descripción, encontramos que no hay evidencia técnica con respecto a que la composición que contiene la combinación aquí reclamada presente un efecto superior frente a la administración de cada compuesto por separado; por lo tanto, teniendo en cuenta que los dos compuestos que conforman la composición reclamada son conocidos en el estado de la técnica para el tratamiento de las mismas enfermedades,resulta obvio proponer una terapia combinada con los dos agentes para el tratamiento de dichas enfermedades.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud, consiste en la necesidad de una composición que comprende un compuesto modulador del receptor de estrógeno y un análogo de vitamina D, que siga siendo útil en el tratamiento de las mismas patologías alternativa.

D3 (Folios 218 a 222) divulga el compuesto 2MD, conocido como 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3 el cual incrementa la formación del hueso, por lo que es útil en el tratamiento de la osteoporosis y otras enfermedades que implican pérdida de hueso (Ver folio219, página 3, compuesto de fórmula I, líneas 12 a 19 y Folio 219A, página 4, líneas 1 a 10)

El Experto en la Materia, enfrentado al Problema Técnico Objetivo y conociendo el Estado de la Técnica (D2 y D3), hubiera inferido razonablemente la posibilidad de

combinar un compuesto modulador del receptor de estrógeno como el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, llamado lasofoxifeno) con un análogo de vitamina D tal como el compuesto 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3, con el fin de obtener más composiciones con la misma utilidad terapéutica.

Respuesta a los argumentos del solicitante :

1. En primer lugar, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un Capítulo Reivindicatorio Modificado, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado al momento de radicar la solicitud [...] Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que estas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial. (Ver folios 205 a 206),

Se aclara al solicitante que las modificaciones al capítulo reivindicatorio del folio 121, son aceptadas por este Despacho ya que no amplían el objeto de la solicitud inicial.

2. En primer lugar, deseo señalar que la presente invención se refiere específicamente a una combinación farmacéutica que comprende 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3 (2MD) y un agonista/antagonista estrogénico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Particularmente, una reclamada es una combinación (sic) de 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamina D3 (2MD) y un modulador selectivo del receptor de estrógeno que es el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol [...] Sin embargo, lo anterior no constituye una indicación directa de que 2MD puede ser combinada con un modulador selectivo del receptor de estrógenos y aún menos específicamente con el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. (Ver folio 207)

Es más, D1 induciría a la persona medianamente versada en la materia a apartarse de combinar un compuesto de vitamina D, tal como 2MD, con un modulador del receptor de estrógenos. Pues, D1 enseña que el compuesto 2MD aumenta la movilización del calcio óseo. De otra parte, es bien conocido que los moduladores del receptor de estrógenos son empleados para tratar osteoporosis mediante inhibición de la reabsorción de calcio, es decir bloquean la movilización de calcio desde el hueso hacia el torrente sanguíneo [...]. Estos dos fármacos aparentemente funcionan de maneras opuestas, por lo tanto, no sería lógico combinarlos para tratar una enfermedad metabólica del hueso, dado que sus actividades se oponen. (Ver folio 207).

Efectivamente como lo plantea el solicitante, D1 no sugiere la posible combinación del compuesto 2MD con (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-o y esto fue manifestado en el oficio anterior; por tal motivo dicho documento no fue considerado como estado de la técnica más cercano, ya que la sugerencia de la posible combinación de ambos compuestos es sugerida en D2.

Ahora el solicitante argumenta, que teniendo en cuenta que el compuesto 2MD divulgado en D1 aumenta la movilización de calcio óseo, la persona del oficio normalmente versada en la materia no combinaría estos dos fármacos porque 2MD cancelaría o se opondría a la actividad del modulador del receptor de estrógenos; sin embargo estos argumentos no se consideran válidos porque la actividad anabólica sobre el hueso descrita en D3, no esta relacionada con un

aumento en la concentración del calcio sérico (Ver folio 220, página 220, líneas 20 a 23; folio 220A, página 8, líneas 24 a 28 y Folio 221, página 9, líneas 1-9) . Por lo tanto dicha enseñanza nos permite establecer que no existe ningún motivo o prejuicio que impida la combinación de los dos fármacos, porque cada uno por separado sirven para el tratamiento de las mismas enfermedades tales como las oseas (osteoporosis, fracturas).

3) En cuanto a D2, dicho documento no proporciona ninguna enseñanza, acerca de que el "2MD puede ser combinado con un modulador del receptor de estrógeno. [...] D2 enseña una combinación de moduladores del receptor de estrógenos con la forma natural de la vitamina D o cualquier "análogo sintético de vitamina D", lo que implica una enseñanza demasiado amplia para motivar o sugerir el 2MD como el análogo sintético de vitamina D a seleccionar. (Ver folio 208)

Adicionalmente, debo anotar que el 2MD, no actúa propiamente como la vitamina D, puesto que el 2MD presenta una actividad biológica única y extremadamente alta en la movilización del calcio óseo, pero muy baja o nula en el transporte del calcio intestinal. Esto contrasta directamente con la forma hormonal de la vitamina D, es decir 1 α -25-dihidroxi vitamina D3 que presenta las dos actividades, tanto una elevada movilización del calcio óseo, como una alta movilización de calcio intestinal. Por lo tanto, una persona medianamente versada en la materia a partir de la divulgación de D2 no estaría en capacidad de llegar a la combinación específica de 2MD con un modulador del receptor de estrógeno y aún menos específicamente con el (-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol. (ver folio 208)

Se le aclara al solicitante que el documento D2 sugiere la posible combinación del compuesto lasofoxifeno ((-)cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol) con otros agentes conocidos utilizados en el tratamiento o prevención de la pérdida de hueso, fracturas óseas, osteoporosis. Más exactamente, dicha anterioridad establece:

"las combinaciones de los compuestos divulgados en la presente con otros agentes utilizados en el tratamiento o prevención de la osteoporosis u otros desórdenes óseos se encuentran dentro del alcance de la presente invención. Una persona con conocimientos comunes en el arte sería capaz de discernir qué combinaciones de los agentes sería útil basados en las características particulares de las drogas y la enfermedad en cuestión". (Ver folio 191, página 15, líneas 24 a 28)

Partiendo de la divulgación del documento D2 y teniendo en cuenta que una de las posibles combinaciones sugeridas hacen referencia a "vitamina D o análogos de vitamina D", este documento sugiere la inclusión del compuesto 2MD (2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25 dihidroxivitamina D3), dentro de la combinación , porque ya es conocido por su alta especificidad en la actividad calcémica según D3.

Ahora en cuanto al argumento en cuanto a que 2MD no actúa propiamente como la vitamina D, esto ya se encuentra establecido en el estado de la técnica (D3) en donde se dice " el compuesto se caracteriza por una actividad de transporte de calcio intestinal igual a aquel que 1 α , 25-dihidroxitamina D3, pero exhibe una actividad muy alta en comparación con 1 α , 25-dihidroxitamina D3 en su capacidad para movilizar calcio de hueso. Por lo tanto, este compuesto es altamente específico en su actividad calcémica. su actividad preferencial para movilizar calcio en el hueso, permite la administración in vivo de este compuesto para el tratamiento de enfermedades metabólicas en los huesos". (Ver folio 219, página 3, líneas 14 a 19).

Por lo tanto, si se tuviera que escoger entre un derivado de la vitamina D como la 1 α , 25-dihidroxitamina D3 y otro análogo de dicha vitamina, tal como compuesto

2MD según D3, una persona con conocimientos comunes en el arte se encontraba en la capacidad de discernir (según D2) debido a las características benéficas y ventajosas del compuesto 2MD en cuanto a su alta actividad calcémica sobre otros compuestos derivados de la vitamina D (tal como la 1 α , 25-dihidroxitamina D3), este es el compuesto seleccionado para combinar con un modulador del receptor de estrógeno tal como el lasofoxileno ((-) cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol para el tratamiento de la osteoporosis, debido a su capacidad farmacológica.

4). De otra parte, el Examinador afirma que D2 enseña que los moduladores del receptor de estrógenos son útiles en el tratamiento de osteoporosis, fracturas de huesos y demás desórdenes de pérdida ósea, y que pueden ser usados en combinación con otros fármacos, por ejemplo, con vitamina D o derivados sintéticos de la misma.[...] Por lo tanto, no se puede asumir, como lo hace equivocadamente el Examinador en vista de D2, que cualquier análogo sintético de vitamina D pueda ser utilizado como moduladores del receptor de estrógeno (Ver folios 208-209).

iv) Las nuevas reivindicaciones 1-5 reclaman composiciones farmacéuticas que comprende específicamente el compuesto 2MD en combinación con un modulador selectivo del receptor de estrógeno, lo que para el Examinador en desconocimiento de las patentes US6,627,622, US6,566,332 y US 6.579.861 parecería obvio. (Ver folios 209)

Esta Superintendencia no coincide con el argumento del solicitante porque en ningún momento se estableció que cualquier agente análogo de vitamina D, puede ser utilizado en combinación con moduladores del receptor de estrógenos tal como el lasofoxifeno. Lo que se indicó fue precisamente que éstos se utilizan en combinación con compuestos o agentes conocidos que son útiles en el tratamiento o prevención de pérdida de hueso, fracturas y osteoporosis.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los documentos reseñados aquí por el solicitante, US 6,627,622 (equivale a la publicación WO03051828 del 26/06/2003) que divulga un análogo de la vitamina D tal como el (20S)-1 α -hidroxi-2-metileno-19-nor-bishomopregnacalciferol, US 6,566,352 (con fecha de publicación de 20 de mayo del 2003) que divulga específicamente un análogo de la vitamina D tal como el 1 α -hidroxi-2-metileno-19-norpregnacalciferol y el documento US 6,566,352 (con fecha de publicación de 20 de mayo del 2003) que divulga específicamente un análogo de la vitamina D tal como el 1 α -hidroxi-2-metileno-19-norpregnacalciferol, de los cuales ya se conoce que se caracterizan por tener una muy baja actividad intestinal en el transporte de calcio, en comparación con la 1 α -25-dihidroxitamina D3 y tienen una capacidad muy baja para movilizar el calcio del hueso, en comparación con 1 α -25-dihidroxitamina D3, la persona del oficio normalmente versada en la materia ya conoce antes de la fecha de la prioridad reivindicada de la actual solicitud, que estos análogos de vitamina D, no serían útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la osteoporosis, ni fracturas, ni de otras enfermedades del hueso por su muy poca o ninguna actividad calcémica)

Es decir a partir de esta información el experto en la materia puede establecer claramente que al ser el compuesto 2MD más ventajoso que la 1 α -25-dihidroxitamina D3 en cuanto a su actividad calcémica y que los compuestos divulgados en cada uno de los documentos reseñados por el solicitante poseen muy poca o ninguna actividad calcificante con respecto a la 1 α -25-dihidroxitamina D3, el compuesto 2MD sería el análogo de vitamina D apropiado para combinar con el modulador del receptor de estrógeno para el tratamiento y prevención de patologías óseas como la osteoporosis.

5). Sin embargo y como se mencionó arriba, aunque el compuesto 2MD y los moduladores del receptor de estrógenos son empleados para tratar enfermedades similares, estos actúan de maneras opuestas, por lo que su combinación no sería obvia. [...] es decir, bloqueando la movilización del calcio desde el hueso hace el torrente sanguíneo, lo que resulta opuesto al funcionamiento del 2MD y por lo tanto su combinación no es lógica en vista del arte previo. (Ver folio 209)

Como ya se discutió en la respuesta al numeral 2), estos argumentos no se consideran válidos porque la actividad anabólica sobre el hueso descrita en D3, no esta relacionada con un aumento en la concentración del calcio sérico (Ver folio 220, página 220, líneas 20 a 23; folio 220A, página 8, líneas 24 a 28 y Folio 221, página 9, líneas 1-9) y por lo tanto dicha combinación sería factible.

6) Ahora bien, aún cuando la combinación de estos dos activos parece inviable en vista de la información existente en el estado de la técnica, los inventores han encontrado que sorprendentemente dichos compuestos presentan un efecto sinérgico en lugar de anularse mutuamente como era esperado.

De acuerdo con los datos que se adjuntan al presente memorial (Anexo no 1), en la presente invención se encontró que el 2MD presenta un efecto anabólico en el hueso, es decir, tiene un efecto directo en la actividad del osteoblasto, estimulando la producción de nuevo hueso. Presento datos que demuestran que el 2MD estimula las células osteoblásticas para que formen hueso mineralizado. Por lo tanto, una combinación de un receptor de estrógeno que bloquea la movilización de calcio del hueso, con 2MD, que estimula los osteoblastos para producir nuevo hueso, resultaría en una combinación adecuada para tratar de manera más efectiva enfermedades metabólicas del hueso como osteoporosis, principio que no había sido propuesto con anterioridad a la presente invención.[...] Sin embargo, dado que 2MD estimula los osteoblastos e incrementa el recambio óseo, sería deseable emplearlo en el tratamiento de osteoporosis causada por falta de suficientes células osteoblásticas y/o causada por bajo recambio óseo.

En conclusión, para una persona medianamente versada en la materia no sería obvio, el uso de 2MD con un modulador del receptor de estrógenos para tratar todas las causas de la osteoporosis. (Ver folios 209-210).

Es importante recordarle al solicitante que sus argumentos solo se basan en las "nuevas propiedades o efectos" descubiertos para el compuesto 2MD por lo que anexa datos con este fin. Sin embargo, en ninguna parte de su sustento o en la descripción de la solicitud se demuestra el supuesto "efecto sinérgico" generado por la combinación del 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3 con el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, en el cual se basaría la patentabilidad de la invención; más aún teniendo en cuenta que ambos compuestos son conocidos en el estado de la técnica y a su vez son utilizados en el tratamiento de enfermedades óseas tales como la osteoporosis, es obvio proponer una terapia combinada con los dos agentes para el tratamiento de dichas enfermedades.

7). Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No 424 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de

patentabilidad, en tanto no se desvirtuó ninguno de ellos, y se proceda con la concesión de la patente. (Ver folio 210).

Por lo tanto este Despacho ratifica que la composición conformada por la combinación de los compuestos conocidos 2-metilen-19-nor-20(S)-1 α ,25-dihidroxitamin D3 y el (-)-cis-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol no es inventiva, ya que no se demuestra un efecto técnico inesperado y de esta manera resulta obvia a la luz de la combinación de las enseñanzas proporcionadas por documento D2 y el nuevo documento D3.

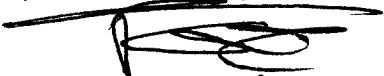
Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D2	WO02/091993	1-5	Nivel inventivo
D3	WO02/05824	1-5	Nivel inventivo.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de de Nuevas Creaciones (C).

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

30 JUN. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 1965	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202075
-------------------------------------	--

Revisó: Consuelo Leguizamón. 