

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-053254-00004-0000

Fecha: 2011-03-17 16:21:43

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 8

Re: P1.-ASTRAZENECA AB.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "NOVEDOSOS DERIVADOS DE PIRROLO[3,2-D]PIRIMIDINA-4-ONA Y SU USO EN TERAPIA".-Clase C07D 487/04.-Expediente número 07-053.254.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 23 de Diciembre de 2010.

2. Con el fin de responder a las objeciones de claridad y nivel inventivo expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico No. **4076**, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones en el capítulo reivindicatorio de la solicitud, por medio de lo cual se superan completamente dichas objeciones.

3. **CLARIDAD DEL CAPÍTULO REIVINDICATORIO Y SOPORTE EN LA DESCRIPCIÓN**

El señor Examinador argumenta en su Concepto Técnico lo siguiente:

"La reivindicación 1 presenta definiciones poco concisas para cada uno de los radicales allí revelados, p. ej.: R1 representa H, ó i) un anillo saturado..., ó ii) un sistema de anillo aromático (f. 109), en donde se observa que i) y ii) tienen una variación altísima en el número de los miembros que conforman los anillos y a su vez, estos anillos pueden estar opcionalmente sustituidos por un número indeterminado de sustituyentes de diferentes tamaños y funciones. Lo anterior ocasiona que bajo la luz de la reivindicación 1 haya un número indeterminado de compuestos, con una altísima variabilidad entre ellos por lo cual podrían no conservar la misma actividad biológica..."

Se concluye que las definiciones para los radicales de la fórmula I carecen de concisión, y que el alcance de la reivindicación 1 no encuentra soporte en la descripción para la totalidad de los compuestos allí reclamados"

En respuesta a lo anterior me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual está compuesto únicamente por tres (3) reivindicaciones cuyo sustento en la descripción de la solicitud se analiza a continuación:

- La nueva reivindicación 1 está dirigida a proteger el compuesto 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, lo cual encuentra pleno sustento en las páginas 15 (línea 7) y 40 (ejemplo 9) de la descripción, así como en la reivindicación 14 actualmente presentada.
- La nueva reivindicación 2 corresponde básicamente a la reivindicación 16 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para proteger explícitamente las composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la nueva reivindicación 1; y
- La nueva reivindicación 3 corresponde básicamente a la reivindicación 22 actualmente presentada, la cual ha sido modificada para proteger exclusivamente un proceso para sintetizar el compuesto de la nueva reivindicación 1.

De lo anterior es claro que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la presente invención no amplían de manera alguna el alcance de la solicitud presentada originalmente, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el artículo 34 de la Decisión 486 de 2000.

Así mismo me permito manifestar que las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio de la solicitud permiten superar completamente las objeciones de claridad realizadas por ese Despacho, toda vez que dicho nuevo capítulo reivindicatorio es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la invención.

4. REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO O A UN SEGUNDO USO

De otro lado, el señor Examinador argumenta lo siguiente en su Concepto Técnico:

"Las reivindicaciones 17 a 21 se refieren a un uso por lo cual deberían ser retiradas del capítulo reivindicatorio modificado"

En respuesta a lo anterior y de conformidad con lo mencionado en el numeral 3 del presente memorial, me permito manifestar ante ese Despacho que el solicitante ha decidido eliminar dichas reivindicaciones 17 a 21 actualmente presentadas, con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a éste respecto.

5. **ANÁLISIS DEL NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD**

Finalmente, el señor Examinador objetó el nivel inventivo de la solicitud en cuestión basándose en las enseñanzas de los siguientes documentos:

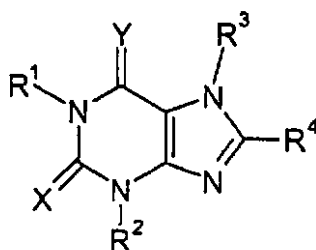
(D1) → WO 03/089430

(D2) → WO 99/40091

En este sentido, el señor Examinador argumenta básicamente que el experto en la materia habría sido sugerido por D2 a excluir el átomo de nitrógeno de la estructura bicíclica fusionada revelada por D1. Así mismo, el señor Examinador argumenta que la actividad biológica de los compuestos de la presente invención es la misma que se reclamó en la anterioridad D1, razón por la cual concluye que los compuestos revelados en la solicitud de patente en cuestión carecen de nivel inventivo.

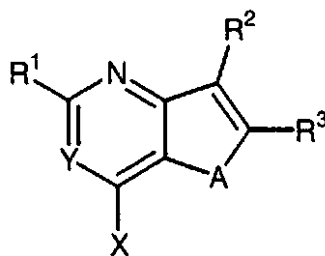
En respuesta a lo anterior, atentamente me permito presentar ante ese Despacho las siguientes consideraciones técnicas:

(a) El documento D1 básicamente divulga compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



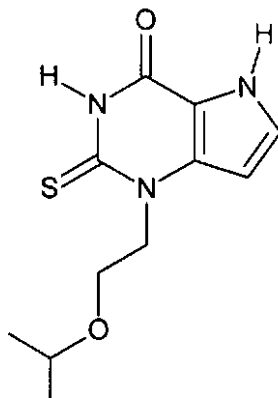
De acuerdo con los autores de dicha anterioridad, los compuestos previamente mencionados son útiles en el tratamiento o profilaxis de enfermedades o condiciones relacionadas con la enzima mieloperoxidasa (MPO), tal como los desórdenes neuroinflamatorios.

(b) Por su parte, el documento D2 divulga básicamente compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



Los cuales, de acuerdo con los autores de dicha anterioridad, actúan como moduladores del comportamiento alimenticio, obesidad, diabetes, cáncer, desórdenes inflamatorios, depresión, desórdenes relacionados con estrés, enfermedad de Alzheimer, entre otras.

(c) De otro lado, el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión se encuentra dirigido a proteger explícitamente un compuesto que presenta la siguiente estructura química:



Donde dicho compuesto actúa como inhibidor eficaz de la enzima mieloperoxidasa y por lo tanto es útil en el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprenden respuesta neuroinflamatoria, entre las cuales se incluye la enfermedad de Parkinson.

(d) De lo anterior es claro que tanto los compuestos divulgados en los documentos D1 y D2, como el compuesto revelado en la presente invención pueden presentar actividad como inhibidores de la enzima MPO. Sin embargo, para que cualquiera de dichos compuestos pueda emplearse en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central es necesario que adicionalmente presente una buena capacidad para atravesar la barrera sangre-cerebro (BBB por sus siglas en inglés) o barrera hematoencefálica.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Ahora bien, a éste respecto me permito manifestar que el solicitante de la presente invención ha encontrado que el compuesto revelado en la nueva reivindicación 1 de la solicitud en cuestión muestra una mejor capacidad para atravesar dicha barrera hematoencefálica con respecto a la capacidad mostrada por los compuestos divulgados en el documento D1, tal como se aprecia en los siguientes resultados experimentales:

Tabla 1. Valores experimentales de permeabilidad in vitro de la barrera hematoencefálica mostrada por algunos compuestos representativos divulgados en el documento D1 y por el compuesto de la solicitud de patente en cuestión. (En el anexo ii se presenta un resumen de las características y condiciones experimentales bajo las cuales se obtuvieron dichos valores)

Documento D1			Presente invención		
Nombre	Ejemplo N°	Valor BBB	Nombre	Ejemplo N°	Valor BBB
3-isobutil-2-tioxantina	6	5,0	1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pirrol o[3,2-d]pirimidin-4-ona	9	18,0
3-(2-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina	14	1,45			
3-(2-metoxi-etil)-2-tioxantina	15	0,9			
3-(4-fluorobencil)-2-tioxantina	19	3,4			
3-(2-tetrahydrofuril-metil)-2-tioxantina	21	0,5			
3-n-butil-2-tioxantina	22	3,8			

Dicha sorprendente propiedad que es mostrada por el compuesto 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahydro-pirrol o[3,2-d]pirimidin-4-ona de ninguna manera había sido mencionada o sugerida en los documento D1 ó D2, razón por la cual es claro que la persona medianamente versada en la materia no habría encontrado en tales anterioridades información técnica alguna que le permitiera suponer que luego de realizar las modificaciones estructurales necesarias para obtener el compuesto revelado en la presente invención a partir de aquellos divulgados en D1 y D2, dicho novedoso compuestos se caracterice por presentar no solamente una actividad biológica eficaz como inhibidor de la enzima mieloperoxidasa, sino adicionalmente una sorprendente capacidad para

atravesar la barrera hematoencefálica, lo cual resulta de vital importancia para lograr un adecuado tratamiento de enfermedades relacionadas con el sistema nervioso central, tal como la enfermedad de Parkinson.

Visto lo anterior me permito manifestar que el compuesto químico revelado en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2 ó la combinación de los mismos, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 18 de la Decisión 486 de 2000.

6. CONCLUSIÓN

De conformidad con lo mencionado en el presente memorial, me permito manifestar que el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión es claro, conciso y presenta pleno sustento en la descripción de la solicitud, cumpliendo por lo tanto a cabalidad con las disposiciones de patentabilidad establecidas en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

Así mismo, se ha demostrado que el compuesto 1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirrólo[3,2-d]pirimidin-4-ona que es revelado en la solicitud de patente en cuestión presenta un inequívoco carácter inventivo debido a que la persona medianamente versada en la materia no encuentra en tales anterioridades alguna indicación técnica que le sugiera que dicho novedoso compuesto no solamente una actividad biológica eficaz como inhibidor de la enzima mieloperoxidasa, sino adicionalmente una sorprendente capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los argumentos técnicos expuestos en el presente memorial, resulta completamente claro que se han superado las objeciones presentadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, y por lo tanto, dicha invención es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

i) Copia del nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud, el cual está conformado por tres (3) reivindicaciones y reemplaza al documento actualmente presentado; y,

ii) Resumen de las características y condiciones experimentales bajo las cuales se obtuvieron los datos revelados en la Tabla 1 del presente memorial.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



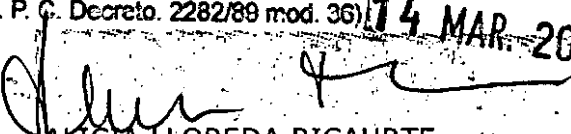
ALICIA LLORED A RICAURTE

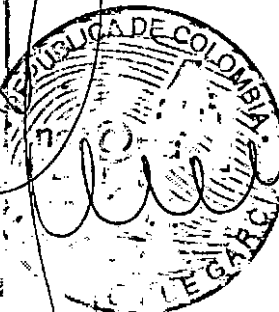
T. P. 53.215

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Alicia Lloreda Ricaurte
identificada (a) con: 3969073 y tarjeta
profesional de número No. 5320 del Consejo
Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella
(el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

14 MAR. 2011

BOGOTÁ D.C. 
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén





REIVINDICACIONES

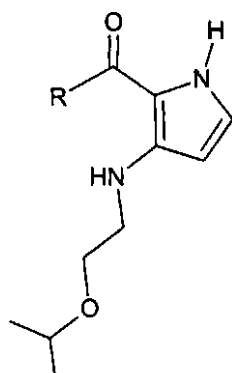
1. El compuesto:

1-(2-isopropoxietil)-2-tioxo-1,2,3,5-tetrahidro-pirroló[3,2-d]pirimidin-4-ona,

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, opcionalmente mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

3. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal, enantiómero, diasterómero o racemato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el proceso comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II):



(II)

en donde R representa C₁ a C₆ alcoxi o NH₂,

con un isotiocianato de alcóxicarbonilo C₁₋₆ ó con un isotiocianato de fenilcarbonilo;

y cuando sea necesario convertir el compuesto resultante u otra sal del mismo, en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o convertir el compuesto resultante en un isómero óptico del mismo.

Permeabilidad de la barrera hematoencefálica in vitro

El propósito de este estudio es examinar el transporte de un compuesto a través de una barrera hematoencefálica in vitro (BBB). El valor terapéutico de muchos fármacos promisorios disminuye debido a la presencia de la barrera hematoencefálica (BBB), la cual posee componentes tanto estructurales como enzimáticos al nivel de los capilares cerebrales. Las medidas del transporte de fármaco en el modelo in vitro de la BBB, desarrollados por Dehouck et al., en Pasteur Institute en Francia (Dehouck et al., 1990) mostraron una excelente correlación con las metodologías básicas para medir el influjo a través de la BBB in vivo (figura 1). El modelo BBB in vitro utilizado en este estudio emplea células endoteliales capilares de cerebro bovino co-cultivadas con células gliales de rata primarias (Cecchelli et al., 1999).

Método

Brevemente, las células endoteliales de cerebro bovino aisladas de fragmentos capilares son co-cultivadas con células gliales primarias a partir de ratas Sprague-Dawley recién nacidas. Mediante la utilización de homogenización mecánica y filtración, se obtiene una preparación enriquecida con capilares. Los capilares se separan de la gran mayoría de arteriolas y vénulas, y son sembrados sobre discos recubiertos de matriz extracelular sin emplear digestión con colagenasa. Las islas de células endoteliales que emergen a partir de capilares identificados son posteriormente microtripsinizados para expandir el número de células. Después de la primera corrida, las células endoteliales son cultivadas y sembradas sobre un disco cubierto de gelatina de 6 cm. Después de 6-8 días, las células confluyentes son sub-cultivadas a una razón divisoria de 1:20. Las células a partir de la tercera corrida son almacenadas en nitrógeno líquido. Las células gliales son aisladas de la corteza cerebral de las ratas recién nacidas. Después de remover las meninges, el tejido cerebral es forzado cuidadosamente a través de un tamiz de nylon. Las células gliales son plaqueadas sobre el fondo de clusters de cultivo celular, que contienen seis pozos cada uno, a una concentración de $1,2 \times 10^5$ células/mL en 2 mL de DMEM complementado con suero bovino fetal al 10%. El medio se cambia dos veces a la semana. Tres semanas después del sembrado, los cultivos de las células gliales se estabilizan y pueden ser utilizados para el co-cultivo. Para establecer el co-cultivo, las células endoteliales son sembradas sobre insertos de filtro de policarbonato, los cuales son colocados en los pozos que contienen las células gliales. El medio utilizado para el co-cultivo es DMEM complementado con suero de ternero recién nacido al 10%, suero de caballo al 10%, glutamina 2mM, gentamicina 50 mg/mL y 1 ng/mL de factor de crecimiento de fibroblasto básico. El medio se cambia cada segundo día. Bajo estas condiciones las células endoteliales retienen todos los marcadores usuales de célula endotelial tales como el antígeno relacionado al factor VIII, superficie no trombogénica, enzima convertidora de angiotensina y síntesis de prostaciclina así como también las características de la barrera que incluyen, por ejemplo, uniones estrechas complejas, baja razón de pinocitosis, gamma glutamil transpeptidasa y monoamina oxidasa. Los experimentos son iniciados usualmente después de 12 días de co-cultivo.

Procedimiento experimental

Experimentos de permeabilidad

La sustancia se disuelve a una concentración de 5 uM en HEPES - solución de Ringer tamponada (NaCl 150 mM, KCL 5,2 mM, CaCl 2,2 mM, MgCl₂ 0,2 mM, NaHCO₃ 6 mM, glucosa 2,8 mM, HEPES 5 mM, agua para inyección) con DMSO 0,25%. Para monitorear la integridad de la monocapa de célula endotelial se adiciona la molécula marcadora [¹⁴C] sacarosa a la solución a una concentración de 0,05 uCi/mL. Los experimentos son llevados a cabo a pH 7,4 y 37 °C. Al comienzo de los experimentos de transporte se adicional la solución de Ringer tamponada a los pozos sin células gliales. Los insertos, que contienen monocapas confluentes de células endoteliales capilares de cerebro, son ubicados subsecuentemente en estos pozos. La solución de sustancia es posteriormente añadida a la monocapa celular y a los 10, 20, 40, 60 minutos después de la adición, los insertos son movidos a nuevos pozos con el fin de minimizar la retrodifusión del compuesto hacia el compartimento superior. Las placas se incuban en un agitador polimix a 37 °C con una velocidad de agitación baja. Se ensayaron tres insertos con células y tres insertos sin células para cada sustancia. Se toman alícuotas del lado donante al comienzo y al final del experimento. Las muestras del receptor se toman a partir del lado basolateral a cada punto de tiempo definido.

Análisis

Las concentraciones de la sustancia en donante y receptor son analizadas mediante espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC/MS/MS). [¹⁴C] sacarosa se analiza mediante conteo de centelleo.

Cálculos e interpretación de resultados

Cálculo de resultados

Todos los cálculos son desarrollados en ActivityBase[®] (ID Business solution Ltd.) (Guilford, Surrey, UK) empleando un protocolo estandarizado en Excel. (Microsoft Excel 2000, versión 9.0.6926 SP-3, Microsoft Corporation USA).

El volumen clarificado es calculado dividiendo la cantidad de compuesto en el compartimento del receptor por la concentración de fármaco en el compartimento del donante en cada punto de tiempo. El volumen clarificado acumulado promedio se grafica contra el tiempo y la pendiente se estima mediante análisis de regresión lineal (Microsoft[®] Excel 2000, Microsoft Corporation, USA) para dar la media y la desviación estándar del estimado. La pendiente de la curva de clarificación con insertos solos e insertos con células es igual a PS_f y PS_t, respectivamente, donde PS = producto de permeabilidad del área superficial. Las unidades de PS y S están en uL/minutos y centímetros cuadrados, respectivamente. El valor PS para la monocapa endotelial (PS_e) se computó como sigue:

$$\frac{1}{PS_e} = \frac{1}{PS_t} - \frac{1}{PS_f}$$

Para generar el coeficiente de permeabilidad endotelial, P_e (cm/min), el valor de P_{se} es dividido por el área superficial del inserto.

Interpretación de resultados
Guía para la interpretación de resultados

Tabla 1 Interpretación de la permeabilidad de barrera hematoencefálica in vitro

Interpretación	P_e (10^{-3} cm/min)
Moderado	> 2-9
Bajo	1-2
Pobre	≤ 1

Referencias

Cecchelli, R; Dehouck, B; Descamps, L; Fenart, L; Buée-Scherrer, V; Duhem, C; Lundquist, S; Renftel, M; Torpier, G; Dehouck, M.P. In vitro model for evaluating drug transport across the blood-brain barrier. *Adv Drug De Rev* 1999;36:165-78.

Dehouck, M.P; Méresse, S; Delorme, P; Fruchart, J.C; Cecchelli, R. An easier, reproducible and mass production method to study the blood-brain barrier in vitro. *J Neurochem.* 1990;54: 1798-1801.

Lundquist, S; Renftel, M; Brillault, J; Fenart, F; Cecchelli, R; Dehouck, M.P. Prediction of drug transport through the blood-brain barrier *in vivo*: a comparison between two *in vitro* cell models. *Pharm Res* 2002;19(7):976-81.

Figura 1.
Permeabilidad BBB in vitro como una función de la permeabilidad BBB in vivo. Ambos parámetros se normalizaron con base en el peso molecular (Lundquist et al., 2002).

