

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 077**

21 Número de solicitud: 201000840

51 Int. Cl.:
A61K 31/453 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **24.06.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **13.01.2012**

Fecha de la concesión: **07.05.2012**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **18.05.2012**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:
18.05.2012

73 Titular/es:
**UNIVERSIDAD DE SEVILLA
OTRI-PABELLÓN DE BRASIL, PASEO DE LA
DELICIAS S/N
41012 SEVILLA, ES**

72 Inventor/es:
**MONTESINOS GUTIÉRREZ, MARÍA DE LA LUZ;
TROCA MARÍN, JOSÉ ANTONIO y
ALVES SAMPAIO, ALEXANDRA MANUELA**

74 Agente/Representante:
Temiño Ceniceros, Ignacio

54 Título: **USO DE LA RAPAMICINA PARA EL TRATAMIENTO DE LOS DÉFICITS COGNITIVOS
ASOCIADOS AL SÍNDROME DE DOWN.**

57 Resumen:

Uso de la rapamicina para el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al síndrome de Down. La presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un inhibidor de la proteína mTOR, donde ese inhibidor se selecciona entre rapamicina, temsirolimus, everolimus o deforolimus. Además la presente invención se refiere al uso de estos inhibidores, y preferiblemente la rapamicina, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del déficit cognitivo asociado al síndrome de Down.

ES 2 372 077 B2

DESCRIPCIÓN

Uso de la rapamicina para el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al síndrome de Down.

5 Esta invención se refiere a la utilización terapéutica de compuestos inhibidores de la proteína mTOR, particularmente la rapamicina o sirolimus, para el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al síndrome de Down. Por tanto, la presente invención pertenece al sector técnico de la química farmacéutica y de la biomedicina.

10 Estado de la técnica anterior

El síndrome de Down (SD) es la causa genética más frecuente de retraso mental (1 caso por cada 800 nacimientos). Aunque el SD se debe a la trisomía del cromosoma humano 21 (HSA21), se desconocen los mecanismos moleculares y celulares que dan lugar en último término al complejo fenotipo Down. Entre las características asociadas prácticamente a todos los tipos de retraso mental (síndrome de Down, del X-Frágil, de Rett, de Williams, etc.) destacan las anomalías dendríticas y los defectos en plasticidad sináptica. La traducción local de mRNAs sinápticas, un proceso clave implicado en crecimiento axonal, dendritogénesis, sinaptogénesis durante el desarrollo y en plasticidad sináptica en el adulto, podría ser uno de los procesos afectados en el SD, colaborando al retraso mental asociado a este síndrome. La vía de señalización mTOR es una de las vías reguladoras clave del proceso de traducción local de mRNAs sinápticas. Esta vía está implicada en el desarrollo y la elaboración del árbol dendrítico neuronal, controlando el número de dendritas y la complejidad de sus ramificaciones (Kumar *et al.*, 2005, *J Neurosci.* 25:11288-11299; Jaworski *et al.*, 2005, *J Neurosci.* 25:11300-11312). Además, el papel de mTOR en plasticidad sináptica inducida por BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) es bien conocido (Tang *et al.*, 2002, *Proc Natl Acad Sci USA.* 99:467-472; Cammalleri *et al.*, 2003, *Proc Natl Acad Sci USA.* 100:14368-14373; Hou and Klann, 2004, *J Neurosci.* 24:6352-63561). La vía mTOR aparece así como una clara candidata que podría ser responsable de los defectos dendríticos y/o de plasticidad sináptica característicos del SD.

La hiperactivación de la vía mTOR se ha descrito en ciertas patologías neuronales, como en Alzheimer (An *et al.*, 2003, *Am J Pathol.* 163:591-607; Li *et al.*, 2005, *FEBS J.* 272:4211-4220), en el síndrome del X frágil (Sharma *et al.*, 2010, *J Neurosci.* 13:694-702), una de las causas más frecuentes de retraso mental, o en la esclerosis tuberosa (Ehninger *et al.*, 2008, *Nat Med.* 14:843-848), un desorden genético asociado frecuentemente a retraso mental, autismo y epilepsia.

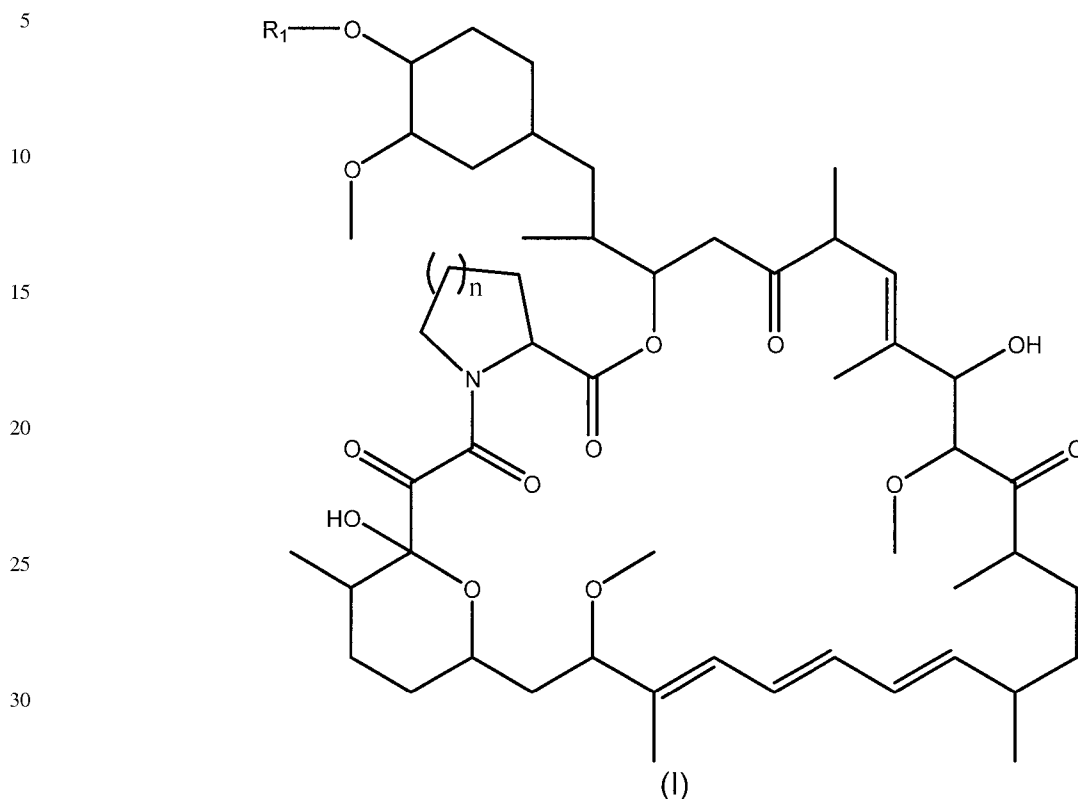
De hecho, hasta la fecha no existe ningún tratamiento farmacológico para paliar los déficits cognitivos asociados al síndrome de Down, aunque se han sugerido diversas moléculas como posibles candidatos (Gardiner, *Trends in Pharmacological Sciences*, 31 (2), p.66-73, Feb 2010). Es el caso de los antagonistas de los receptores GABA-A (Fernández *et al.*, 2007, *Nat. Neurosci.* 10:411-413) y los antagonistas de los receptores NMDA memantina (Costa *et al.*, 2008, *Neuropsychopharmacology* 33:1624-1632) y MK-801 (Sidiqqi *et al.*, 2008, *Genes Brain Behav.* 7: 810-820).

Descripción de la invención

La presente invención describe el uso de la rapamicina y sus análogos como inhibidores de la proteína mTOR, que es una proteína de la vía de señalización PI3K-Akt-mTOR implicada en el desarrollo y elaboración del árbol dendrítico neuronal, así como en plasticidad sináptica. Los niveles intra y extracelulares de BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*), una neurotrofina que activa la vía de señalización PI3K-Akt-mTOR promoviendo fenómenos de plasticidad sináptica, memoria y aprendizaje, se encuentran significativamente aumentados en cultivos de neuronas de hipocampo de un modelo murino de síndrome de Down (ratón Ts1Cje), con respecto a cultivos de ratones control de la misma carnada. La vía de señalización PI3K-Akt-mTOR en las dendritas de neuronas de hipocampo de ratones Ts1Cje está hiperactivada, es decir, las proteínas que constituyen dicha vía están hiperfosforiladas de forma basal. Como consecuencia de lo anterior, la traducción local sináptica, un proceso fundamental para la plasticidad sináptica, la memoria y el aprendizaje, está inducida basalmente en el hipocampo de los ratones Ts1Cje. A diferencia de lo que ocurre en cultivos de neuronas de hipocampo de ratones control, en los que los niveles de fosforilación de las proteínas de la vía PI3K-Akt-mTOR aumentan tras una breve exposición a BDNF, los niveles de fosforilación de dichas proteínas en las dendritas de neuronas de hipocampo de ratones Ts1Cje no sufren modificaciones significativas, por lo que la vía PI3K-Akt-mTOR no es funcional en cuanto a su capacidad de señalar un aumento del BDNF extracelular en los ratones Ts1Cje. Como consecuencia de lo anterior, la traducción local sináptica no aumenta en respuesta a BDNF en los ratones Ts1Cje, a diferencia de lo que sucede en ratones control de la misma carnada. La rapamicina, un inhibidor específico de la fosforilación de mTOR, restaura los niveles de fosforilación adecuados de esta proteína en cultivos de neuronas de hipocampo Ts1Cje, así como los niveles basales de traducción local sináptica en el hipocampo de dichos ratones.

Por tanto, en un primer aspecto la presente invención se refiere al uso de una composición que comprende un agente inhibidor de mTOR para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del déficit cognitivo asociado al síndrome de Down.

En una realización preferida, el agente inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula (I):



donde:

n se selecciona entre 1 ó 2,

R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, un grupo C(O)C(CH₂OH)₂CH₃, P=OR₂R₃, donde R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir,

o sus isómeros, sales o solvatos.

En una realización preferida, n es 2.

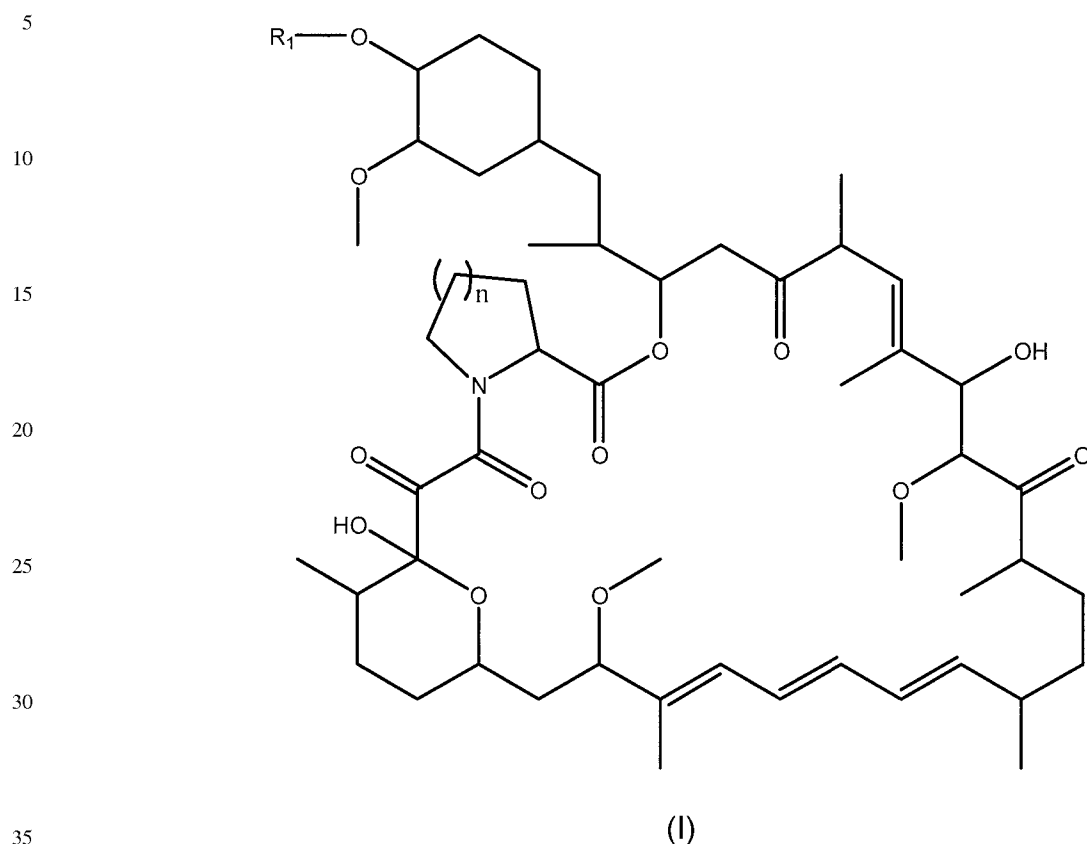
En otra realización preferida, R₁ es 4.

mTOR es una Ser/Thr proteína quinasa que en su estado activado puede fosforilar a varios factores implicados en traducción, entre ellos p70S6K, quinasa de la proteína ribosómica S6, y 4E-BP1, proteína inhibitoria de unión a eIF4E. En este último caso, la fosforilación de 4E-BP1 promueve su disociación de eIF4E, permitiéndose así la interacción eIF4E-eIF4G necesaria para la activación de la traducción. La proteína ribosómica S6 facilita la traducción de mRNAs que poseen una secuencia TOP (“Tract Of Polypyrimidine”) en su extremo 5’UTR. Los mensajeros TOP codifican proteínas ribosómicas y factores de traducción, por lo que la activación de la vía mTOR también estimula la traducción al controlar la biogénesis de los ribosomas y de la propia maquinaria de traducción (ver figura 1).

En otra realización preferida, el agente inhibidor de mTOR se selecciona entre rapamicina (sirolimus), temsirolimus, everolimus o deforolimus. En una realización más preferida, el agente inhibidor de mTOR es la rapamicina.

La rapamicina y sus análogos vienen descritos en la patente EP0833828.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I)



donde:

40 n se selecciona entre 1 ó 2,

R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, un grupo C(O)C(CH₂OH)₂CH₃, P=OR₂R₃, donde R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir,

45 o sus isómeros, sales o solvatos

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del déficit cognitivo asociado al síndrome de Down.

50 El déficit cognitivo asociado al síndrome de Down se caracteriza por dificultades en el aprendizaje en general y en el lenguaje en particular, así como por deficiencias en el aprendizaje de tareas que requieran memoria espacial, un déficit asociado al hipocampo. En los ratones trisómicos modelo de SD, los déficits cognitivos análogos se manifiestan por la reducción de la plasticidad sináptica (LTP y LTD anormales), así como por déficits de memoria espacial, puesta
55 de manifiesto mediante tests de comportamiento clásicos como son laberinto de Morris, reconocimiento de objeto nuevos, condicionamiento del miedo, laberinto T, laberinto Y, laberinto radial o laberinto de Barnes.

En una realización preferida, n es 2.

60 En una realización preferida, R₁ es H.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre rapamicina, temsirolimus, everolimus o deforolimus y más preferiblemente rapamicina.

65 El término "alquilo" se refiere en la presente invención a cadenas alifáticas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, n-pentilo, etc. Preferiblemente el grupo alquilo tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente

sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un hidroxilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxilo, halógeno, haloalquilo, nitro, amino, aminoalquilo, aminocicloalquilo, amonioalquilo, amoniocicloalquilo o, en general, cualquier sustituyente situado en cualquier posición.

5 Los compuestos representados por la fórmula (I) pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

15 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra “comprende” y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

Descripción de las figuras

20 **Figura 1.** Muestra la vía de señalización de la proteína mTOR.

25 **Figura 2.** Muestra la cuantificación de los niveles intra y extracelulares de BDNF en hipocampo de ratones normales y trisómicos. (A) Se muestra la cuantificación de los niveles dendríticos de BDNF en cultivos de neuronas de hipocampo control (WT) y trisómicos (Ts1Cje) a día *in vitro* 12 (DIV12), utilizando un anticuerpo anti-BDNF en inmunocitoquímica fluorescente. (B) Los niveles de BDNF secretado (extracelular) en cultivos de neuronas de hipocampo DIV12 se determinaron mediante Western blot del medio extracelular concentrado. Se muestra la cuantificación correspondiente a las distintas formas del BDNF (proBDNF glicosilado, proBDNF y BDNF maduro) en cultivos control (WT) y trisómicos (Ts1Cje).

30 **Figura 3.** Muestra la cuantificación de los niveles dendríticos de las proteínas de la vía mTOR indicadas, en cultivos de neuronas de hipocampo normales y trisómicos. Se muestran los niveles dendríticos de proteínas de la vía mTOR en su estado fosforilado (activo) en neuronas de hipocampo de ratones normales (WT) o trisómicos (Ts1Cje), tratadas o no con BDNF (100 ng/ml) durante 10 min. También se muestran los niveles dendríticos de las proteínas Mnk1 y eIF4E fosforiladas, reguladas por BDNF, así como el nivel de proteína dendrítica mTOR total. El análisis estadístico se realizó utilizando el Student's t-test, aceptándose la significación estadística cuando el nivel de significancia P era menor del 5% ($P < 0.05$). Se muestra con asteriscos grises la significancia estadística respecto al valor WT control, y con asteriscos negros la significancia con respecto al valor Ts1Cje control. *($P < 0.05$), **($P < 0.01$), ***($P < 0.001$).

40 **Figura 4.** Muestra el efecto del BDNF y la rapamicina sobre la traducción local en sinaptoneurosomas de hipocampo de ratones normales y trisómicos. Los sinaptoneurosomas se sometieron a mareaje metabólico durante 30 minutos con ^{35}S -Met/Cis, en presencia o no (control) de BDNF (100 ng/ml). En los casos indicados (rapa), los sinaptoneurosomas se trataron previamente con rapamicina (20 nM) durante 10 min; la rapamicina se mantuvo en el medio durante todo el tiempo de mareaje metabólico. Se muestra un experimento típico.

45 **Figura 5.** Efecto de la rapamicina sobre el nivel de fosforilación de mTOR en cultivos de neuronas de hipocampo normales y trisómicos. (A) Se muestran los niveles dendríticos de proteína mTOR fosforilada en neuronas de hipocampo de ratones normales (WT) o trisómicos (Ts1Cje), tratadas con BDNF (100 ng/ml) o con rapamicina (20 nM) durante 10 minutos o bien pre-tratadas con rapamicina durante 10 min y tratadas con BDNF (rapa+BDNF) durante 10 min (en este caso la rapamicina sigue presente en el medio de cultivo). (B) Se muestran los niveles dendríticos de proteína mTOR fosforilada en neuronas de hipocampo de ratones normales (WT) o trisómicos (Ts1Cje), tratadas con BDNF (100 ng/ml) o con rapamicina (20 nM) durante 24 horas o bien pre-tratadas con rapamicina durante 10 min y tratadas con BDNF (rapa+BDNF) durante 24 horas (en este caso la rapamicina sigue presente en el medio de cultivo).

55 En ambos casos el análisis estadístico se realizó utilizando el Student's t-test, aceptándose la significación estadística cuando el nivel de significancia P era menor del 5% ($P < 0.05$). Se muestra con asteriscos negros la significancia estadística respecto al valor WT control, y con asteriscos grises la significancia con respecto al valor Ts1Cje control. *($P < 0.05$), **($P < 0.01$), ***($P < 0.001$).

60 Ejemplos

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad del uso de los compuestos mencionados para el tratamiento de los déficits cognitivos asociados al síndrome de Down.

65 Como ejemplo de utilización de la invención se muestra el efecto de un inhibidor de la traducción local mediada por la vía PI3K-Akt-mTOR, la rapamicina, sobre 1) los niveles de fosforilación de mTOR en neuronas de hipocampo de ratones trisómicos Ts1Cje, y 2) los niveles de traducción local sináptica en hipocampo de ratones trisómicos Ts1Cje.

En el primer caso se probaron dos tiempos de exposición: 10 min y 24 h (Figura 5), utilizando las dosis sugeridas en la literatura para cultivos celulares (20 nM rapamicina). Como control se utilizaron cultivos de neuronas de hipocampo de ratones silvestres de la misma carnada que los ratones Ts1Cje (es decir, ratones hermanos). Tras la exposición a la rapamicina durante el tiempo indicado, los cultivos se fijaron con paraformaldehído y se sometieron a inmunocitoquímica de fluorescencia utilizando un anticuerpo que reconoce de forma específica la proteína mTOR fosforilada en el residuo de serina 2448. La señal fluorescente correspondiente a la proteína mTOR fosforilada detectada en las dendritas (identificadas mediante el marcador dendrítico MAP2) se cuantificó en imágenes de microscopía confocal; la intensidad media por píxel dendrítico se cuantificó en $n = 5$ a 11 imágenes, indicándose la media y el error estándar de la media (SEM) en unidades arbitrarias (u.a.). Los resultados mostrados se refieren a un experimento típico.

Se observa cómo la aplicación de rapamicina, tanto durante 10 min como durante 24 h, disminuye significativamente los niveles de fosforilación de mTOR en las neuronas de ratones trisómicos, llevándolos a niveles similares a los que muestran las neuronas de ratones normales en condiciones basales.

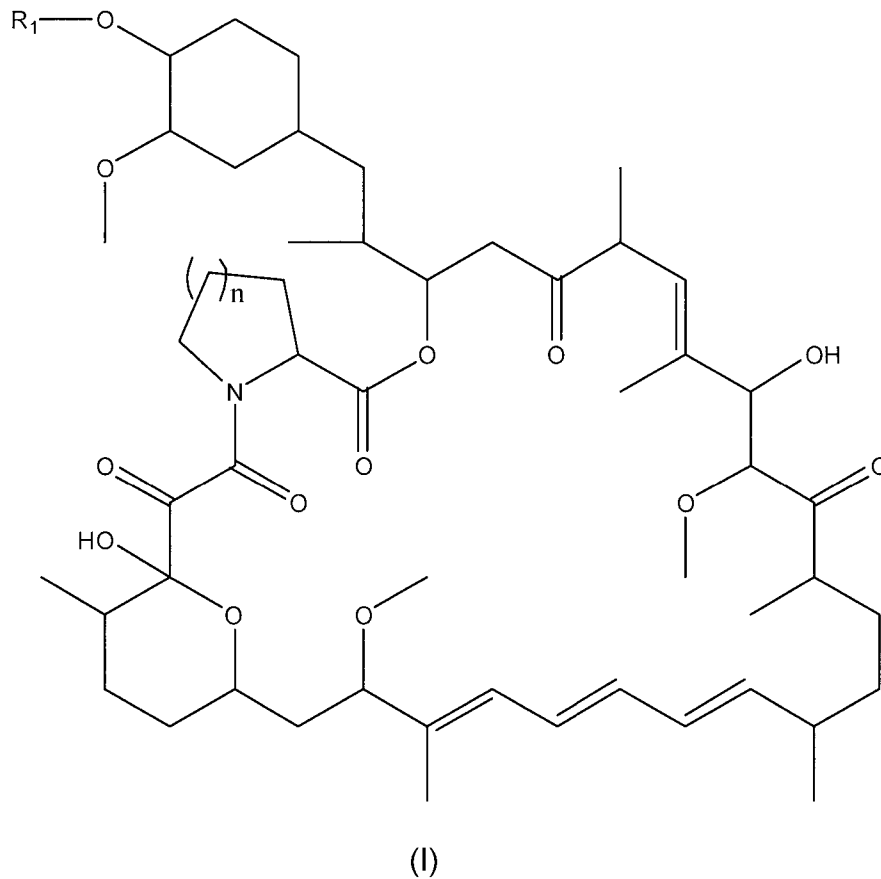
En el segundo caso (Figura 4), se aislaron sinaptoneurosomas de hipocampo de ratones control y trisómicos Ts1Cje, que se trataron o no con BDNF (100 ng/ml) durante 30 minutos en presencia de metionina y cisteína marcadas radiactivamente, o se pre-incubaron durante 10 minutos con rapamicina (20 nM) y posteriormente se trataron o no con BDNF en las mismas condiciones descritas. Tras la separación de las proteínas mediante SDS-PAGE y transferencia a membrana, las proteínas neo-sintetizadas (radiactivas) se visualizaron mediante impresión de una película fotográfica.

Se observa cómo en los sinaptoneurosomas de ratones wild-type (normales), el BDNF induce la traducción local sináptica (mayor intensidad de las proteínas neo-sintetizadas), fenómeno que se inhibe en presencia de rapamicina. Sin embargo, en los sinaptoneurosomas de los ratones trisómicos Ts1Cje, la traducción local en condiciones basales está inducida, y no aumenta en presencia de BDNF. En este caso, la rapamicina produce una disminución de la traducción local, alcanzándose valores similares a los normales (compárese la intensidad de las bandas en los carriles 1 y 7, Figura 4).

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición que comprende un agente inhibidor de mTOR para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del déficit cognitivo asociado al síndrome de Down.

2. Uso según la reivindicación anterior donde el agente inhibidor de mTOR es un compuesto de fórmula (I)



donde

n se selecciona entre 1 ó 2,

R₁ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, un grupo C(O)C(CH₂OH)₂CH₃, P=OR₂R₃, donde R₂ y R₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir,

o sus isómeros, sales o solvatos.

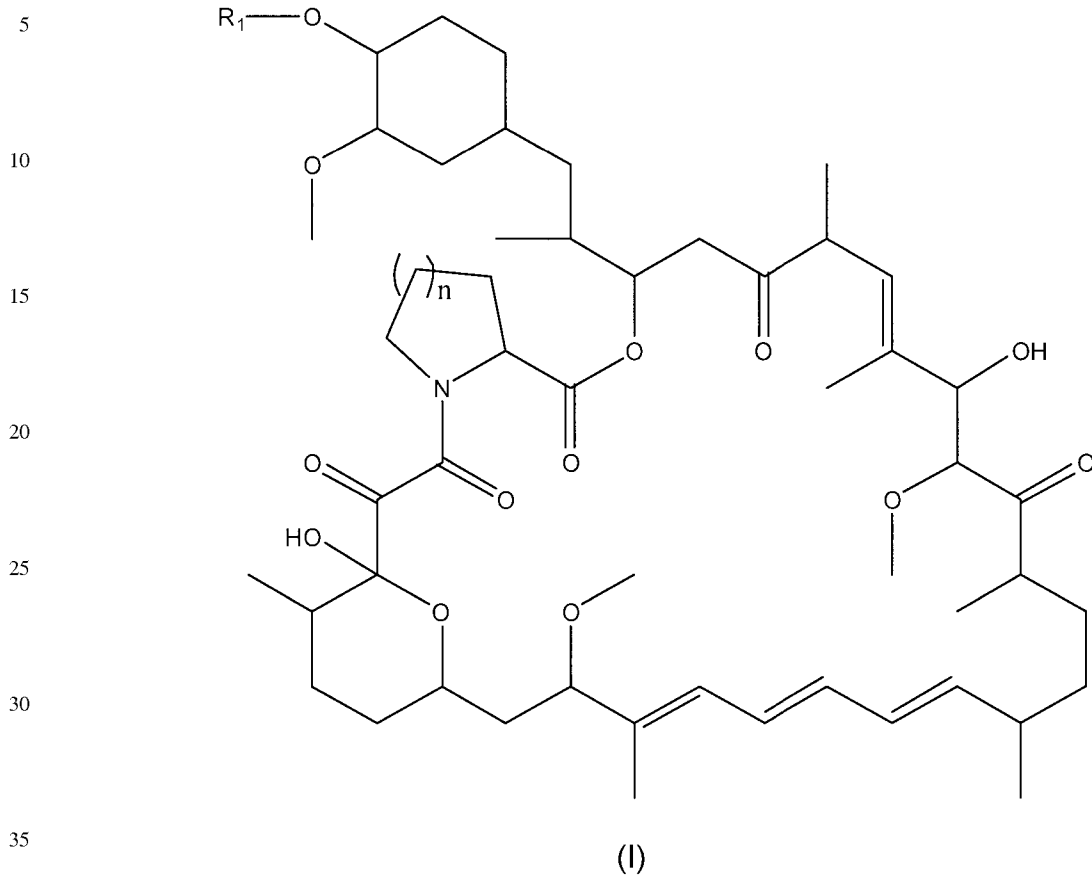
3. Uso según la reivindicación 2 donde n es 2.

4. Uso según las reivindicaciones anteriores donde R₁ es H.

5. Uso según las reivindicaciones anteriores donde el agente inhibidor de mTOR se selecciona entre rapamicina, temsirolimus, everolimus o deforolimus.

6. Uso según la reivindicación 5, donde el agente inhibidor es rapamicina.

7. Uso de un compuesto de fórmula (I)



40 donde

n se selecciona entre 1 ó 2,

R_1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, un grupo $C(O)C(CH_2OH)_2CH_3$, $P=OR_2R_3$,
45 donde R_2 y R_3 se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir,

o sus isómeros, sales o solvatos

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del déficit cognitivo asociado al síndrome
50 de Down.

8. Uso según la reivindicación 7 donde n es 2.

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 7 u 8 donde R_1 es H.

10. Uso según la reivindicación 7 donde el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre rapamicina, temsirolimus,
55 everolimus o deforolimus.

11. Uso según la reivindicación 10 donde el compuesto de fórmula (I) es rapamicina.
60

65

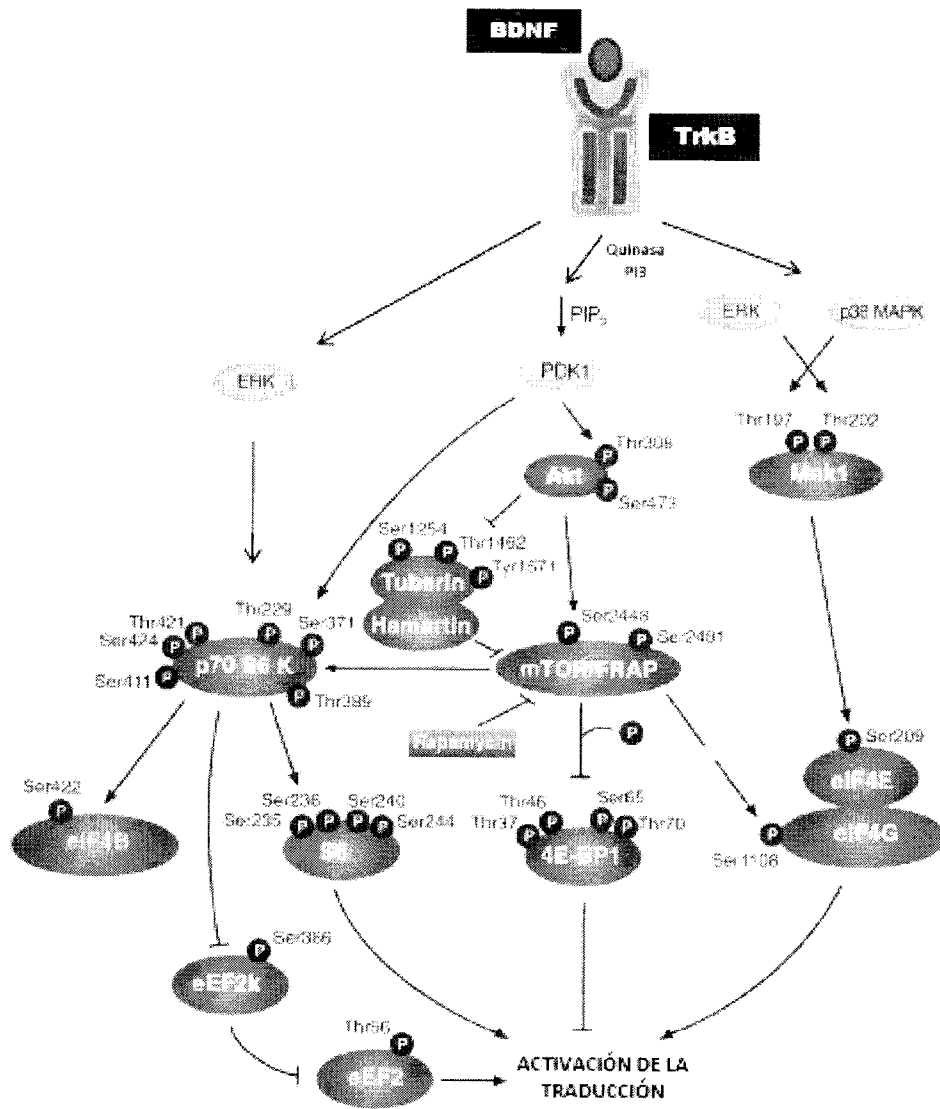


Fig. 1

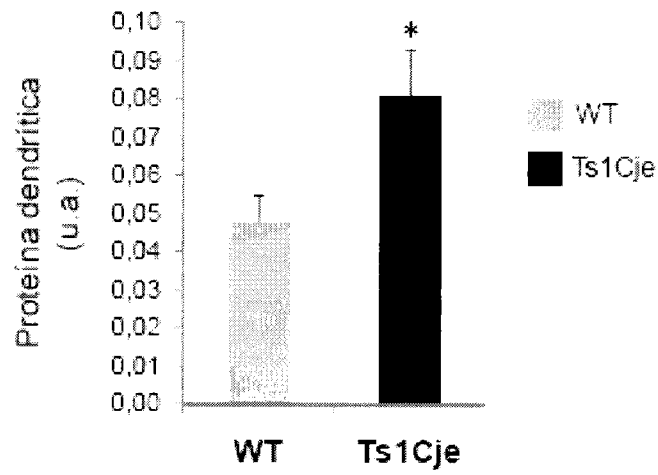


Fig. 2(A)

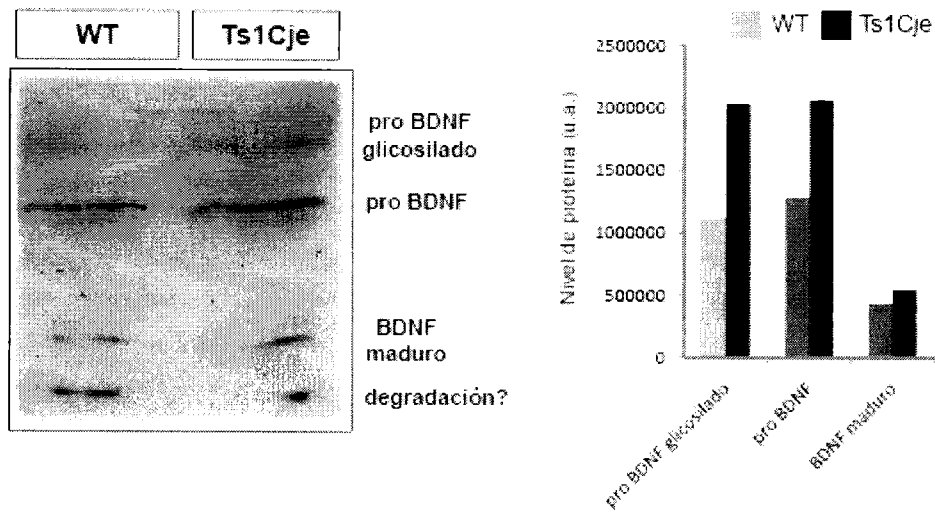


Fig. 2(B)

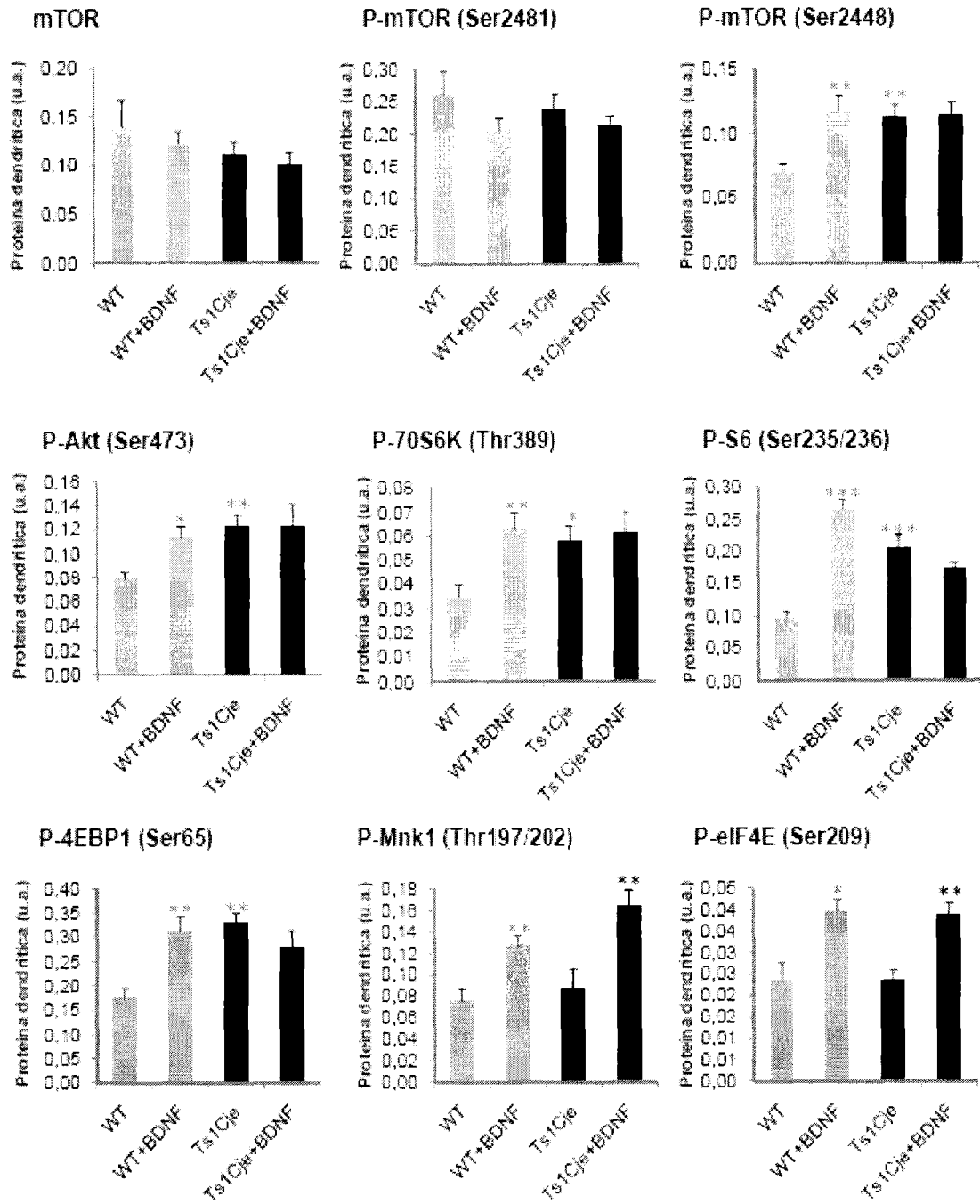


Fig. 3

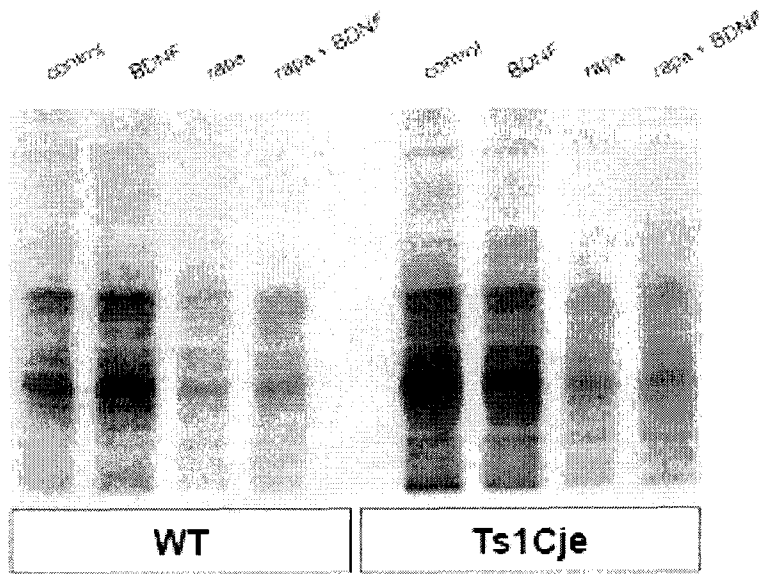


Fig. 4

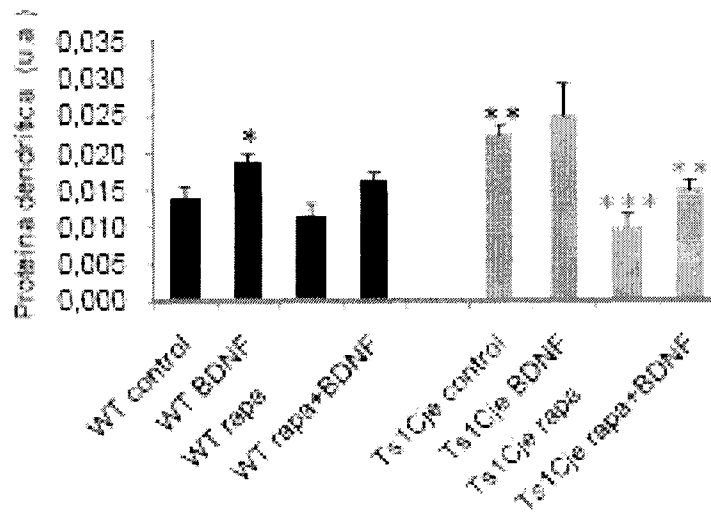


Fig. 5(A)

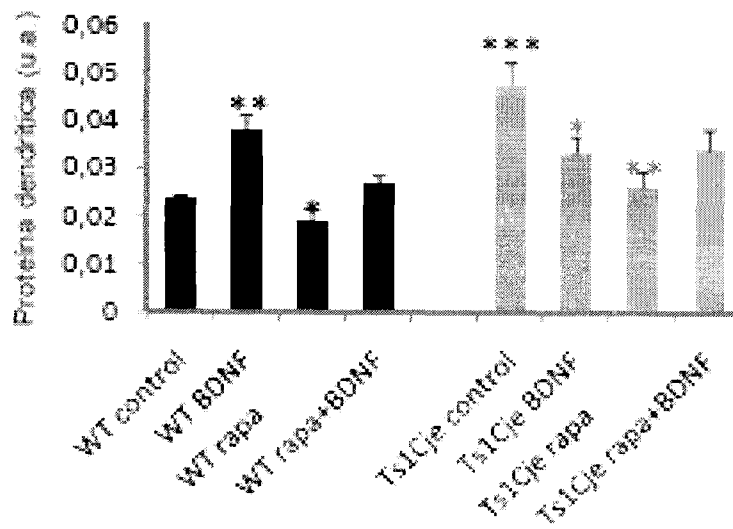


Fig. 5(B)



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201000840

22 Fecha de presentación de la solicitud: 24.06.2010

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

51 Int. Cl.: **A61K31/453** (2006.01)
A61P25/00 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	WO 2010056754 A2 (THE BOARD REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 20.05.2010, resumen; reivindicaciones.	1-11
A	WO 2006068905 A2 (WYETH) 29.06.2006, fórmula I; página 12, línea 16.	1-11
A	WO 2006068932 A2 (WYETH) 29.06.2006, fórmula I; página 17, líneas 31,32.	1-11

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
20.10.2011

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.10.2011

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-11	SI
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010056754 A2	20.05.2010
D02	WO 2006068905 A2	29.06.2006
D03	WO 2006068932 A2	29.06.2006

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud se refiere al uso de una composición que comprende un agente inhibidor de mTOR, seleccionado entre rapamicina, temsirolimus, everolimus o deforolimus, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o prevención del déficit cognitivo asociado al síndrome de Down.

El documento D1 se refiere a una microcápsula que comprende un núcleo que comprende un inhibidor de mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), este inhibidor es rapamicina o un análogo de la misma tal como everolimus, tacrolimus y otros (ver reivindicación 4), así mismo se refiere a una composición farmacéutica o nutracéutica y su uso en enfermedades asociadas a la edad tales como hiperplasia benigna prostática, pérdida de audición, osteoporosis, degeneración macular relacionada con la edad, enfermedades neurodegenerativas, etc. (ver página 21, apartado 2, primer párrafo) . Entre los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas se encuentra el síndrome de Down (ver página 21, apartado 2, segundo párrafo).

Los documentos D2 y D3 se refieren a derivados de rapamicina de fórmula I (ver página 3 del documento D2 y página 5 del documento D3) y su uso en enfermedades neurológicas, proliferativas e inflamatorias. Entre las enfermedades neurodegenerativas se encuentra el síndrome de Down (ver página 12, línea 14 del documento D2 y página 17, líneas 31 y 32 del documento D3). Estos compuestos son análogos estructurales de la rapamicina pero difieren de los compuestos reivindicados en la presente solicitud.

Por lo tanto, a la vista de los documentos citados no se conoce el uso de estos agente inhibidores de mTOR específicamente en el tratamiento del déficit cognitivo asociado al síndrome de Down, ya que en el documento D1 si bien se menciona la utilización de dichos inhibidores de mTOR y específicamente de la rapamicina en el síndrome de Down dentro de un conjunto de enfermedades relacionadas con la edad (ver página 21, líneas 3-22), no existe un ejemplo ni ensayos específicos sobre dicha utilización.

En consecuencia, la materia a la que se refieren las reivindicaciones 1-11 presenta novedad y actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P