



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 338 400**

⑫ Número de solicitud: 200801291

⑬ Int. Cl.:
A61K 39/395 (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
C07K 14/515 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **06.05.2008**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **06.05.2010**

Fecha de la concesión: **01.09.2011**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **14.09.2011**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
14.09.2011

⑲ Titular/es: **David Benet Ferrús**
c/ Montseny, 28
08192 Sant Quirze del Vallès, Barcelona, ES
Francisco de Borja Corcostegui Guraya y
Jorge Alberto Prieto García

⑳ Inventor/es: **Benet Ferrús, David;**
Corcostegui Guraya, Francisco de Borja y
Prieto García, Jorge Alberto

㉑ Agente: **Isern Jara, Jorge**

㉒ Título: **Conjunto de moléculas antiangiogénicas y su uso.**

㉓ Resumen:
Conjunto de moléculas antiangiogénicas y su uso.
La presente invención se refiere a un conjunto de moléculas antiangiogénicas que puede ser utilizado para el tratamiento de procesos en los que tenga lugar la proliferación de vasos sanguíneos.

ES 2 338 400 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Conjunto de moléculas antiangiogénicas y su uso.

5 **Objeto de la invención**

La presente invención se refiere a un conjunto de moléculas con actividad antiangiogénica que puede ser utilizado para el tratamiento de enfermedades vasculares además de cáncer y oculares.

10 **Antecedentes de la invención**

La angiogénesis es el proceso fisiológico que consiste en la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los vasos preexistentes. La angiogénesis es un fenómeno normal durante el desarrollo embrionario, el crecimiento del organismo y en la cicatrización de las heridas. Sin embargo también en un proceso fundamental en la transformación maligna del crecimiento tumoral.

Para que se produzca la angiogénesis, las células endoteliales vasculares tienen que invadir el tejido que las rodea y proliferar en el ápice del nuevo capilar. Ambos procesos, invasión y proliferación, se repiten secuencialmente hasta que la nueva red capilar queda completamente establecida. Inicialmente, ciertas células endoteliales degradan su membrana basal y forman diminutas yemas que penetran en el tejido conectivo perivascular. Estas yemas se forman por migración de células endoteliales a su extremo y por proliferación de otras células endoteliales por debajo del extremo. Al mismo tiempo que las yemas se elongan, se va formando gradualmente en su interior un lumen. De esta forma se van generando tubos huecos que anastomosan unos con otros formando lazos capilares a través de los cuales empieza a circular la sangre. De los capilares recién formados pueden surgir nuevas yemas dando lugar, eventualmente, a la formación de una red capilar completa.

Los capilares sanguíneos constan de células endoteliales y pericitos. Ambos tipos celulares bastan para completar la formación de una red capilar. Moléculas angiogénicas específicas pueden iniciar este proceso que moléculas inhibitorias específicas pueden detener. Estas moléculas con funciones opuestas actúan continuamente de forma concertada, en un sentido u otro, dependiendo de las necesidades fisiológicas que primen en un momento determinado. Así, al igual que pueden hacer que una red vascular se mantenga en estado quiescente, también pueden provocar una rápida proliferación de las células endoteliales vasculares, como por ejemplo ocurre en la curación de las heridas. El que se produzca o no el proceso de la angiogénesis depende de un fino equilibrio de señales positivas y negativas.

Son muchos los procesos fisiológicos en los que interviene la angiogénesis. Algunos de ellos son la cicatrización de las heridas, la reparación de las fracturas óseas, el ciclo menstrual, etc.

Por otra parte, existen muchas patologías dependientes de angiogénesis. Tal es el caso de la artritis reumática, psoriasis, bartonellosis, rechazo de órganos trasplantados, hemorragias y neovascularización ocular (uno de los casos más frecuentes de ceguera), como por ejemplo degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, edema macular y la uveítis. La angiogénesis, además, juega un importante papel en el crecimiento progresivo y dispersión metastásica de los tumores. Un tumor tiene que estimular continuamente el desarrollo de nuevos capilares para poder crecer. Asimismo, los nuevos vasos insertos en el tumor proporcionan a las células malignas una vía por donde pueden entrar en la circulación y establecer metástasis en lugares distantes.

Especialmente en el área de las patologías oculares se han producido avances significativos en los últimos años que han permitido el desarrollo de inhibidores específicos para los factores angiogénicos presentes en el ojo tales como el VEGF 165, que es el factor que está implicado en la neovascularización ocular que ya fue descrito hace varios años. Este factor necesita de cofactores para poder activarse de forma adecuada en la producción de nuevos vasos, lo que requiere de pasos previos para su elaboración y para la producción de dicho factor. Entre ellos se encuentran las denominadas moléculas de adhesión que juegan un papel importante en la traducción de señales para la proliferación y diferenciación de nuevos vasos, y dentro de éstas están las denominadas integrinas que son proteínas de membrana heterodinámicas que pueden mediar la adhesión, migración y proliferación celular. Evidencias indirectas ha sugerido que la inhibición de la integrina alfa 3 beta 1 inhibe el VEGF, así como también se ha descrito que las integrinas alfa 5 beta 5, alfa 5 beta 1 y alfa 4 beta 1 están implicadas en la angiogénesis.

Por su parte, la proteína de adhesión vascular 1 (vascular adhesión protein-1, VAP-1) (también denominada human semicarbazide-sensitive amine oxidase, SSAO) es una amino oxidasa que contiene cobre y que presenta tanto función enzimática como adhesiva. VAP-1 cataliza la desaminación oxidativa de las aminas primarias, dando lugar a la formación del correspondiente aldehído y la liberación de peróxido de hidrógeno y amoníaco. La VAP-1 unida a membrana es una molécula de adhesión celular endotelial inducible por inflamación que media la interacción entre leucocitos y células endoteliales activadas en vasos inflamados. Tanto la función adhesiva directa como la enzimática parecen estar involucradas en la cascada de adhesión.

La idea de utilizar moléculas de ácido nucleico como agentes terapéuticos fue concebida hace unos años con el desarrollo de las estrategias antisentido. Los compuestos antisentido son ácidos nucleicos de cadena única que, en principio, bloquean la síntesis de la proteína diana hibridándose de forma dependiente de la secuencia al mRNA que la codifica. El mecanismo de acción mediante aptámeros de ácidos nucleicos es completamente diferente. Los aptámeros

son ácidos nucleicos de cadena única que inhiben directamente la función de una proteína mediante el plegamiento en una estructura tridimensional específica que determina la unión de alta afinidad a la proteína diana.

Descripción de la invención

La presente invención tiene por objeto un conjunto de moléculas antiangiogénicas que comprende una o varias moléculas de ácido nucleico antisentido de VEGF 165, una o varias moléculas de ácido nucleico antisentido del dominio alfa 9 que conforma la integrina alfa 9 beta 1, una o varias moléculas de ácido nucleico antisentido de VAP-1, una o varias moléculas de anticuerpo específicas para VEGF 165, una o varias moléculas de anticuerpo específicas para el dominio alfa 9 que conforma la integrina alfa 9 beta 1 y una o varias moléculas de anticuerpo específicas para VAP-1, donde dicho conjunto puede ser utilizado para el tratamiento de procesos en los que tenga lugar la proliferación de vasos sanguíneos.

La presente invención también tiene por objeto un método de tratamiento de un proceso patológico en el que tiene lugar la proliferación de vasos sanguíneos con un conjunto de moléculas de ácido nucleico antisentido o con un conjunto de moléculas de anticuerpo específicas según se ha descrito anteriormente.

En una realización de la invención, el proceso patológico en el que tiene lugar la proliferación de vasos sanguíneos es degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética, edema macular, uveítis o cáncer.

Otro objeto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un conjunto de moléculas de ácido nucleico antisentido, un conjunto de moléculas de anticuerpo específicas según se ha descrito anteriormente y excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también tiene por objeto el uso de un conjunto de moléculas de ácido nucleico antisentido y un conjunto de moléculas de anticuerpo específicas según se ha descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un proceso patológico en el que tiene lugar la proliferación de vasos sanguíneos.

Las moléculas de la presente invención son útiles como agentes moduladores de la regulación y producción de nuevos vasos, los cuales se encuentran presentes en las enfermedades anteriormente descritas. Así, con las moléculas de ácido nucleico antisentido se bloquea la producción de nuevos vasos al bloquear el RNA mensajero de los factores descritos anteriormente y con las moléculas de anticuerpo monoclonal específicas se bloquean los citados factores circulantes.

Las moléculas de ácido nucleico antisentido de la presente invención se pueden obtener mediante técnicas clásicas de ingeniería genética conocidas en el estado de la técnica.

Por su parte, las moléculas de anticuerpo monoclonal específicas de la presente invención se pueden obtener a partir de líneas celulares híbridomas, conjugando los péptidos de las proteínas típicas, fusión y expansión de las líneas celulares y posterior subclonación.

Ejemplos

A continuación se describen algunos ejemplos no limitativos de la invención.

Ejemplo 1

Bloqueo de la expresión de factores angiogénicos con moléculas de ácido nucleico antisentido

Para llevar a cabo el bloqueo de la expresión de los factores angiogénicos mediante el conjunto de moléculas de ácido nucleico antisentido, se administra al sujeto una cantidad efectiva de dicho conjunto y se evalúa el grado de inhibición de la expresión mediante técnicas de determinación de ácidos nucleicos.

Ejemplo 2

Bloqueo de factores angiogénicos circulantes con moléculas de anticuerpo monoclonal específicas

Para llevar a cabo el bloqueo de los factores angiogénicos circulantes mediante el conjunto de moléculas de anticuerpo monoclonal específicas, se administra al sujeto una cantidad efectiva de dicho conjunto y se determinan los niveles circulantes de dichos factores mediante técnicas de determinación de proteínas.

Ejemplo 3

Evaluación de la toxicidad retiniana

El propósito de este estudio es evaluar el posible efecto tóxico en la retina, causado por tres tratamientos administrados de forma separada y de forma conjunta (tratamientos 1, 2 y 3 de la tabla 1) por vía intravítrea en conejos blancos de la especie New Zealand (NZW).

ES 2 338 400 B1

Los tres tratamientos probados son combinaciones de diferentes anticuerpos monoclonales con péptidos sintético y RNAs de interferencia sintéticos (siRNA) incluyendo un transportador. Para el presente ejemplo los nombres utilizados en las tablas son los correspondientes a los antígenos, es decir: Anti-VEGF-165, Anti-VAP1 y Anti-Alpha9.

TABLA 1

TRATAMIENTO	Anticuerpo	siRNA	Transportador
1	Anti-VEGF-165	siRNA- anti-VEGF-165	SD 1205
2	Anti- VAP1	siRNA- anti-VAP1	SD 1205
3	Anti-ALFA9	siRNA- anti-ALFA9	SD 1205

Todos los ensayos se realizaron con una dosis de 0,75 μ g de anticuerpo por ojo y fueron administrados por vía intravítrea en un volumen de 0,05 μ L por ojo.

A todos los animales se les realizó un estudio oftalmoscópico inicial para confirmar la viabilidad del estudio.

Tras la administración de los diferentes anticuerpos se realizaron diferentes estudios oftalmológicos a los días 1, 5, 8, 12 y 33 postadministración.

Después de cada uno de los exámenes oftalmológicos, un animal de cada grupo fue sacrificado, se le extrajeron los dos ojos y se metieron en formalina al 10% y frío.

El propósito del estudio fue evaluar el posible efecto tóxico en la retina causado por las tres combinaciones (tratamientos 1, 2 y 3 de la tabla 1) administradas de forma separada y en combinación por vía intravítrea en conejos NZW.

El propósito de administrar la combinación de sustancias, es el de obtener un tratamiento para la neovascularización retinal con un efecto terapéutico más prolongado.

Se ha elegido la vía intravítrea porque es la que se pretende utilizar en humanos.

Vía de administración y dosis

Los tratamientos se administraron por vía intravítrea en una cantidad de 50 μ L de solución en el ojo derecho (esta vía se ha utilizado porque es la que se prevé que se va a utilizar en humanos).

La dosis administrada de cada uno de los ensayos fue de 0,75 μ g/ojo. El grupo control recibe por la misma vía, en el ojo derecho 50 μ L del vehículo (PBS en agua para inyectables) que es el mismo vehículo utilizado para preparar las distintas muestras de tratamiento.

Preparación de las composiciones

Las concentraciones del anticuerpo en cada una de las composiciones es la siguiente (ver tabla 2):

TABLA 2

TRATAMIENTO	Anticuerpo	Concentración de Anticuerpo
1	Anti-VEGF-165	~ 1,5 mg/mL
2	Anti- VAP1	~ 0,75 mg/mL
3	Anti-ALFA9	~ 1,5 mg/mL

De acuerdo con la concentración del anticuerpo, se preparó una disolución de 15 μ g/mL en PBS y la cantidad de cada una de las combinaciones finales se obtuvo mezclando ambas sustancias (anticuerpo + siRNA). De este modo las soluciones finales en un volumen de 10 mL es la siguiente (ver tabla 3):

A cada animal se le administró una dosis de 0,75 μg de anticuerpo por ojo, resultando un volumen final de 0,05 μL /ojo.

TABLA 3

Solución final (Volumen final de 10 mL)		
TRATAMIENTO	Concentración de Anticuerpo	Concentración siRNA + Transportador
1	0,05 mL Anti-VEGF-165	0,05 mL siRNA- anti-VEGF-165+ SD 1205
2	0,1 mL Anti- VAP1	0,1 mL siRNA- anti-VAP1 + SD 1205
3	0,05 mL Anti-ALFA9	0,05 mL siRNA- anti-ALFA9 + SD 1205
COMBINACION:		
4	0,05 mL Anti-VEGF-165 + 0,1 mL Anti- VAP1 + 0,05 mL Anti-ALFA9	0,05 mL siRNA- anti-VEGF-165+ SD 1205 + 0,1 mL siRNA- anti-VAP1 + SD 1205 + 0,05 mL siRNA- anti-ALFA9 + SD 1205

Diseño experimental

Antes de la administración por vía intravítrea de cada uno de los tratamientos a todos los animales se les realizó un estudio oftalmoscópico inicial para confirmar la viabilidad del estudio. Este estudio se realizó con un microscopio de alta resolución después de provocar midriasis medicamentosa mediante administración tópica ocular de fenilefrina al 2,5% con tropicamida al 0,5%. Los animales fueron anestesiados con una combinación de hidrocloreto de ketamina (50 mg/kg) y hidrocloreto de xilacina (5 mg/kg) junto con una combinación tópica anestésica que contiene tetracaína (0,1%) y oxibuprocaina (0,4%).

Los tratamientos se administraron por vía intravítrea en una cantidad de 50 μL de solución en el ojo derecho (esta vía se ha utilizado porque es la que se prevé que se va a utilizar en humanos).

La dosis administrada de cada uno de los ensayos fue de 0,75 μg /ojo. El grupo control recibe por la misma vía, en el ojo derecho 50 μL del vehículo (PBS en agua para inyectables) que es el mismo vehículo utilizado para preparar las distintas muestras de tratamiento.

Tras la administración de los diferentes tratamientos se realizaron diferentes estudios oftalmológicos a los días 1, 5, 8, 12 y 33 postadministración.

Después de cada uno de los exámenes oftalmológicos, un animal de cada grupo fue sacrificado con sobredosis de fenobarbital sódico, se le extrajeron los dos ojos y se metieron en formalina al 10% y frío. Una vez están en la solución de formalina se realiza una punción justo debajo del iris con una aguja 30G para permitir la formolización del interior.

No se observaron valores anómalos respecto al peso de los animales durante el estudio. Adicionalmente no se observó ninguna alteración en el comportamiento o salud de los animales durante el transcurso del estudio, aparte de las alteraciones observadas en la evaluación oftalmológica.

El propósito de administrar la combinación de sustancias, es el de obtener un tratamiento para la neovascularización retinal con un efecto terapéutico más prolongado.

Los resultados obtenidos muestran que ni las administraciones de cada anticuerpo con su siRNA + Transportador ni las combinaciones de los mismos, dan lugar a toxicidad retiniana, por lo que pueden ser perfectamente utilizados solos o en combinación para el tratamiento de afecciones.

REIVINDICACIONES

1. Conjunto de moléculas antiangiogénicas **caracterizado** porque comprende una o varias moléculas de ácido nucleico antisentido de VEGF 165, una o varias moléculas de ácido nucleico antisentido del dominio alfa 9 que conforma la integrina alfa 9 beta 1, una o varias moléculas de ácido nucleico antisentido de VAP-1, una o varias moléculas de anticuerpo específicas para VEGF 165, una o varias moléculas de anticuerpo específicas para el dominio alfa 9 que conforma la integrina alfa 9 beta 1 y una o varias moléculas de anticuerpo específicas para VAP-1, donde dicho conjunto es utilizado para el tratamiento de procesos en los que tenga lugar la proliferación de vasos sanguíneos.

2. Composición farmacéutica que comprende un conjunto de moléculas antiangiogénicas según la reivindicación 1 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. Uso de un conjunto de moléculas antiangiogénicas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un proceso patológico en el que tiene lugar la proliferación de vasos sanguíneos.



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 338 400

⑫ Nº de solicitud: 200801291

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 06.05.2008

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑯ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
Y	WO 2006110813 A1 (INTRADIGM CORPORATION) 19.10.2006, ejemplos 2-8; páginas 6-13; reivindicaciones 1-37.	1-3
Y	US 20080058922 A (CRAIG STOLEN) 06.03.2008, párrafo 37.	1-3
Y	NICHOLAS E. VLAHAKIS et al. Integrin alpha 9 beta 1 directly binds to vascular endothelial growth factor (VEGF)-a and contributes to VEGF-A induced angiogenesis. The Journal of Biological Chemistry 2007, vol 282, numero 20, paginas 15187-15196, todo el documento.	1-3
Y	WO 2006134203 A1 (FARON PHARMACEUTICALS OY) 21.12.2006, reivindicaciones; página 15, líneas 1-5.	1-3
P,Y	XIAO-BO XIA et al. Inhibition of retinal neovascularization by siRNA targeting VEGF165. Molecular Vision, 2008, Vol. 14, páginas 1965-1973, todo el documento.	1-3
A	WO 0064946 A1 (UNIVERSITY OF TEXAS) 02.10.2000, ejemplo 1, páginas 151-161.	1-3
A	US 20070238654 A 11.10.2007, párrafos 20,241; reivindicaciones.	1-3
A	US 20060172941 A (LUCA RASTELLI) 03.08.2006, párrafos 14-15,64-65,75,101; tabla 1, página 6; reivindicaciones.	1-3
A	US 20060182783 A (PATRICK M. HUGHES) 17.08.2006, párrafos 55-60,75-78; reivindicación 6.	1-3

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

20.04.2010

Examinador

A. Santos Díaz

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/7088 (2006.01)

C07K 14/515 (2006.01)

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

A61K, C07K

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

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 20.04.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1-3	SÍ
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones		SÍ
	Reivindicaciones	1-3	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 ha sido publicada.

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	WO2006110813	19-10-2006
D02	US20080058922	06-03-2008
D03	Nicholas E. Vlahakis et al, Integrin alpha 9 beta 1 directly binds to vascular endothelial growth factor (VEGF)-a and contributes to VEGF-A induced angiogenesis. The Journal of Biological Chemistry 2007, vol 282, numero 20, paginas 15187- 15196	18-05-2007
D04	WO2006134203	21-12-2006

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

Los siguientes documentos han sido tenidos en consideración:

D01 describe una composición que comprende RNAi frente a VEGF165 (rev.6) para evitar la neovascularización, en las reivindicaciones 30-32 se incluye también un anticuerpo que se une a VEGF.

D02 divulga la aplicación de inhibidores o anticuerpos contra VAP-1 para evitar o inhibir la angiogénesis (párrafo 37).

D03 divulga que el bloqueo de las integrina alfa 9 beta 1 con un anticuerpo Y9A2 inhibe específicamente la angiogénesis inducida por VEGF 165.

D04 describe el uso de RNAi frente a VAP-1 para inhibir la expresión de la proteína (rev. 1) para uso en el tratamiento de enfermedades vasculares entre las que se encuentran retinopatías vasculares (pag. 14, lin. 26, rev.13), se presenta como alternativa a la inhibición con anticuerpos ya conocida. (pag. lin. 25-30).

1.- Novedad.**Reivindicaciones 1-3**

Ninguno de los documentos citados describe un conjunto de moléculas antiangiogénicas como el descrito en la reivindicación 1 por lo que la invención reivindicada se considera nueva. (ART. 6.1 LP)

2.- Actividad inventiva**Reivindicaciones 1-3**

La invención de la reivindicación 1 se refiere a un conjunto de moléculas antiangiogénicas que comprenden ácidos nucleicos antisentido y anticuerpos específicos frente a VEGF 165, VAP-1 e integrina alfa 9 beta 1 que se utilizan para el tratamiento de la proliferación de vasos sanguíneos.

El problema planteado es la inhibición de la angiogénesis. La solución propuesta por la invención supone el uso simultáneo de inhibidores para VEGF 165, VAP-1 e integrina alfa 9 beta 1. El efecto angiogénico de VEGF 165, VAP-1 e integrina alfa 9 beta 1 está descrito en el estado de la técnica.

Teniendo en cuenta el estado de la técnica sería obvio para un experto en la materia combinar el uso de inhibidores de VEGF 165, VAP-1 e integrina alfa 9 beta 1 para el tratamiento de enfermedades angiogénicas. Parece obvio que el uso combinado de varios inhibidores para inhibir varios factores angiogénicos simultáneamente supondría un incremento general en la tasa de éxito del tratamiento.

Puesto que lo descrito en la solicitud no permite deducir que con la combinación las moléculas empleadas se obtenga un resultado sorprendente o sinérgico, se considera que se trata de una mera yuxtaposición de inhibidores obvia para un experto en la materia, por lo que se considera que no tiene actividad inventiva. (Art. 8.1 LP)