

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 00-049691- -00010-0000
Fec: 2006-08-04 16:43:04 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 412 REPOSPRESRECU Follos: 53

Re: P1.-PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Solicitud de Patente de Invención para "INHIBIDORES ALTAMENTE SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE LA NOREPINEFRINA Y MÉTODOS DE USO DE LOS MISMOS".-Clase A.61.- Expediente número 00-049.691.-

1. Yo, **ALICIA LLORED A RICAURTE**, mayor de edad, vecina de esta ciudad, identificada con la cédula de ciudadanía número 39.690.713 de Usaquén, portadora de al tarjeta profesional número 53.215 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando como apoderada de la sociedad **PHARMACIA & UPJOHN COMPANY**, domiciliada en Kalamazoo, Estado de Michigan, Estados Unidos de América, organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, manifiesto a usted que interpongo RECURSO DE REPOSICION contra la Resolución número **17268**, dictada por el Señor Superintendente de Industria y Comercio el 29 de Junio de 2006 y notificada por edicto fijado el 14 de Julio del mismo año, mediante la cual se niega la patente solicitada para la composición revelada en la presente invención.

2. A continuación me permito fundamentar mi recurso en los siguientes hechos:

- (1) Mediante Resolución número **17268**, se niega la patentabilidad de la presente invención basándose nuevamente en la supuesta falta de novedad, frente a las enseñanzas de los mismos documentos citados en el Concepto Técnico No. 1388. En vista de lo que establece la Resolución Impugnada, se puede apreciar que **a pesar de las diferencias técnicas existentes entre la presente invención y las enseñanzas de cada una de las referencias citadas, no se le ha dado la suficiente importancia a los argumentos técnicos presentados por el solicitante** los cuales demuestran en forma suficiente la falta de enseñanzas, o sugerencias dentro de los documentos citados por ese despacho que le permitieran a la persona versada en la materia pensar en emplear dichos documentos para llegar a obtener la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud, y mucho menos existe indicación alguna en los documentos **D1 a D5** que le permitan a dicha persona anticipar la solución a los problemas técnicos existentes y planteados en la solicitud negada.
- (2) En la Resolución Impugnada, ese Despacho niega la patentabilidad de las reivindicaciones 1 a 9 de la presente solicitud, estableciendo lo siguiente: "*Tal como se puede ver las composiciones reclamadas en la solicitud en estudio no son nuevas, ya que su novedad esta únicamente ligada a la novedad del compuesto y el compuesto es ampliamente conocido en el estado de la técnica*"

y además de señalar "*De esa manera, no es nueva ni inventiva la materia que se reclama en la presente solicitud*".

Sobre este particular, atentamente me permito manifestar a ese Despacho que como ya se ha establecido anteriormente mediante memorial de 7 de Diciembre de 2005, los documentos **D1** a **D5**, citados para objetar la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud, **están dirigidos a solucionar problemas técnicos diferentes a los abordados en la presente invención**. Por lo cual la solución dada a los problemas técnicos resueltos en la presente solicitud, no se puede derivar en forma obvia o evidente a partir de las enseñanzas de los diferentes documentos citados.

3. **NOVEDAD DE LA INVENCION**

Se ha objetado la novedad de la solicitud tomando como anterioridades relevantes para ello los documentos **GB 2167407 (D1)**, **GB 2014981 (D2)**, **WO 9915163 (D3)**, **WO 9915176 (D4)** y **WO 9915177 (D5)**.

En efecto, el documento **GB 2167407 (D1)** soluciona el problema de desórdenes del sistema nervioso central, en particular como anti-depresivo y en el tratamiento de desórdenes del sueño.

En vista de los problemas asociados con los desordenes del sistema nervioso central, particularmente la depresión, los autores del documento **GB 2014981 (D2)**, solucionan dicho problema con el uso de la reboxetina racémica como tratamiento para dicho desorden.

Por su parte, el documento **WO 9915163 (D3)**, está dirigido al uso de inhibidores de recaptación de la norepinefrina, incluyendo la reboxetina, en el tratamiento de desórdenes de la conducta. De esta manera, el documento **D3**, no menciona específicamente el enantiómero (S,S).

El documento **WO 9915176 (D4)** revela el uso de inhibidores de la recaptación de la serotonina, incluyendo la reboxetina, en el tratamiento del desorden de retardador oposicional; donde tampoco se menciona aquí específicamente el enantiómero (S,S).

Finalmente, el documento **WO 9915177 (D5)** revela el uso de reboxetina en el tratamiento de ADHD, sin embargo, éste documento no menciona específicamente el enantiómero (S,S), ni sugiere que dicha molécula puede ser útil en el tratamiento de patologías que requieran la inhibición de recaptación de norepinefrina.

De acuerdo a lo anterior, es claro que ninguno de los documentos citados por ese despacho es relevante para afectar la novedad de la materia objeto de la presente invención, ya que como se anotó, ninguno de estos documentos describe, revela o enseña

y mucho menos sugiere que la (S,S)-reboxetina presente un efecto mejorado frente a la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

Con el fin de entender claramente la diferencia entre las enseñanzas de los documentos citados (**D1-D5**) y las enseñanzas de la presente solicitud, es necesario considerar que muchos tipos de trastornos de depresión mental, de comportamiento y neurológicos, se originan a partir de disturbios en circuitos del cerebro que transmiten señales usando ciertos neurotransmisores monoamina, que incluyen: Norepinefrina, Serotonina y Dopamina. De ésta manera, niveles menores de lo normal de norepinefrina se asocian con varios síntomas, incluyendo falta de energía, falta de motivación e interés en la vida, por ende, un nivel normal de norepinefrina es esencial para mantener el empuje y la capacidad de gratificación.

Por ejemplo, la reboxetina aumenta la concentración de norepinefrina fisiológicamente activa al prevenir la recaptación de norepinefrina. Igualmente se ha demostrado que la reboxetina tiene una actividad que es similar a la fluxetina, imipramina y desipramina, que son antidepresivos comúnmente recetados tanto en pacientes adultos como de edad avanzada.

Es necesario señalar que químicamente la reboxetina tiene dos centros quirales y por lo tanto existen cuatro estereoisómeros posibles: (R,R), (S,S), (R,S), (S,R), corrientemente la reboxetina está disponible comercialmente solo como una mezcla racémica de enantiómeros (R,R) y (S,S) en relación 1:1 que puede resultar en efectos no deseados asociados con interacciones entre droga y droga y en otros efectos no deseados como por ejemplo vértigo, insomnio, aturdimiento, cambios en la presión sanguínea, sudores, disturbios gastrointestinales, disfunción sexual en los varones, taquicardia y retención urinaria. Por lo tanto, existe una necesidad por un inhibidor de la recaptación de norepinefrina altamente selectivo, específico y potente, así como composiciones farmacéuticas que lo contengan.

Con todo esto, ahora es aún más claro que los documentos citados se refieren a composiciones **ANTIDREPRESIVAS** mientras que la presente solicitud está dirigida como **INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA** en el tratamiento de dolor crónico, incontinencia, fibromalgia y otros desordenes somatomorfos.

4. NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

Adicionalmente, como soporte para demostrar el nivel inventivo de la presente invención, se hace referencia a la declaración de la Dra. Ratcliffe, la cual fue hecha para aportar en el Expediente número 00941659.5 de la Oficina Europea de Patentes, la cual corresponde a la solicitud denegada por ese Despacho, en la que se revelan detalles de

una revisión cualitativa, llevada a cabo por ella en datos clínicos relevantes, que ha mostrado un inesperado potencial beneficio/diferencia entre (S,S)-reboxetina en el tratamiento de personas con dolor crónico, comparado con la mezcla comercial de reboxetina (EDRONAX®), que es un antidepresivo.

La Dra. Sian Louise Ratcliffe, tiene un grado en Filosofía y Farmacología de la Universidad de Southampton y posee un PhD en farmacología de la Universidad de Cambridge. Después de esto, la Dra. Ratcliffe ha ocupado cargos académicos y de investigación post-doctorales en el departamento de Farmacología de la Universidad de Cambridge, también ha sido catedrática y examinadora principal de farmacología y rectora de estudios pre-clínicos en la escuela internacional de medicina Kigezi en el campus de Cambridge. Se ha desempeñado como líder de la sub-misión clínica global, líder del proyecto de regulaciones y líder de seguridad global de Pfizer.

Actualmente se desempeña como líder de manejo de riesgos de seguridad en el departamento de manejo de riesgos de seguridad, y tiene bajo su responsabilidad la coordinación del desarrollo de estrategias y planes de manejo de riesgo en el área de Neurociencia de Pfizer.

La Dra. Ratcliffe considera que la (S,S)-reboxetina está asociada con una inesperada disminución de la taquicardia como efecto secundario en pacientes con dolor crónico con neuralgia pos-herpética si se compara con la mezcla comercial de reboxetina, utilizando dosis equivalentes para el tratamiento de pacientes mayores con desorden depresivo agudo.

Se considera que la disminución del efecto de taquicardia es inesperado porque:

- (1) Está bien documentado que la taquicardia aumenta con la edad y luego se espera un aumento en ésta debido a la edad avanzada de la población con neuralgia pos-herpética comparado con la población con desorden depresivo agudo; y
- (2) Pacientes mayores con neuralgia pos-herpética fueron expuestos a dosis equivalentes de (S,S)-reboxetina comparado con pacientes mayores con desorden depresivo agudo tratados con la mezcla comercial de reboxetina, donde se esperaría un efecto de taquicardia similar.

382 380

La frecuencia taquicárdica menor a lo que se esperaba, se considera sorpresiva basándose en la publicación sobre el estudio de reboxetina racémica¹ donde se sugiere que la (S,S)-reboxetina es responsable de los efectos hemodinámicos de la mezcla comercial de reboxetina en los humanos. La frecuencia reducida de taquicardia presentada por la (S,S)-reboxetina es inesperada basada también en la evidencia previa que demuestra que el enantiómero (S,S) es el más potente de los dos enantiómeros, que se encuentran en la mezcla comercial de reboxetina, en el transportador de norepinefrina.

La baja frecuencia de palpitations/taquicardia, es considerada de gran importancia clínica, ya que algunos pacientes con dolor crónico podrían tener neuropatía autonómica, que está asociada con un aumento en las palpitations, este hallazgo constituye un beneficio inesperado al utilizar (S,S)-reboxetina para tratar pacientes con dolor crónico.

De esta manera, nada en el estado de la técnica sugería o permitía pensar que la (S,S)-reboxetina presentaría las ventajas descritas, al ser utilizada en el tratamiento del dolor crónico, y adicionalmente queda claro que se provee al estado de la técnica de una (S,S)-reboxetina ópticamente pura con las mencionadas ventajas sobre la mezcla comercial de reboxetina, utilizada como antidepresivo.

Por esta razón es claro que la presente invención posee la novedad y el nivel inventivo requeridos sobre los documentos citados como relevantes por ese Despacho para afectar la patentabilidad de la presente solicitud.

5. **RECHAZO DE LA PATENTE POR NO PATENTABILIDAD DE LOS NUEVOS USOS**

Ahora bien, en relación con lo establecido en la Resolución impugnada respecto de patentes de segundo uso, me permito exponer a usted las siguientes consideraciones.

El Artículo 21 de la Decisión 486 establece "*Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial*".

De la lectura de este artículo es claro que se **prohíbe patentar nuevamente un compuesto o un proceso por el simple hecho de atribuírsele un uso distinto al originalmente comprendido en la patente original.**

1 "EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA REBOXETINA EN HOMBRES VOLUNTARIOS SANOS", DENOLLE Thierry, MD, PELLIZZONI Cintia, PhD, JANNUZZO M. Gabriella, PhD y POGESSI Italo PhD. De Biotral Research Centre, Rennes, en un estudio para Paharmacia & Upjohn S.p.A. Milan, Septiembre de 1999. El cual fue publicado en el libro "CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS", volumen 66, número 3, páginas 282 a 287.

Es evidente que no puede patentarse **nuevamente** un compuesto y que el "**simple hecho de atribuir**" un nuevo uso a un compuesto no da derecho a obtener una patente, ya que para que sea concedida esta debe cumplir con los tres requisitos de patentabilidad, esto es, **novedad, nivel inventivo y aplicación industrial**.

Por consiguiente, es claro que el **Artículo 21 no está prohibiendo la patentabilidad del nuevo uso en sí mismo. Cuando este uso es nuevo, tiene altura inventiva y aplicación industrial es perfectamente patentable**. Lo que se prohíbe mediante el Artículo 21 es plantear **nuevamente** el compuesto sin que exista ninguna actividad inventiva, pues esto es lo que significan las palabras "el simple hecho de atribuir". Las palabras en la ley siempre tienen un sentido y ese es el que debe ser dado por el intérprete. Si lo que el legislador andino hubiera querido prohibir fuera el nuevo uso de cualquier compuesto o de cualquier procedimiento en todos los casos y de manera absoluta, **no habría entrado a calificar cuando ese nuevo uso era patentable**. El hecho de calificar cuando el uso no es patentable implica necesariamente, que **hay casos en que el uso sí es patentable**, esto es cuando resulta ser algo más que "una simple atribución".

Por consiguiente, ésta es la interpretación que debe dársele a la norma del Artículo 21. Una interpretación contraria, realizada de manera tal que amplíe la prohibición, llevaría al absurdo de afirmar que una vez un compuesto es conocido, nada en relación con dicho compuesto podría ser patentado.

Así, la interpretación que esa Superintendencia ha realizado del Artículo 21 antes transcrito como del Artículo 1 relativo al campo de la patentabilidad, constituye una interpretación indebida y restrictiva. Esta interpretación no tiene en cuenta que **la norma general de la Decisión 486 es la patentabilidad** y que sólo puede excluirse de dicha patentabilidad aquello que está expresamente excluido por una norma legal.

Finalmente, debemos recordar que desde el 1 de Enero de 2000 existe la obligación de poner en vigencia en Colombia el Acuerdo TRIPS y que dicho Acuerdo constituye el mínimo de derechos que debe existir en los países signatarios del mismo. Dicho Acuerdo, **cuyo principio general es la patentabilidad**, en su Artículo 27.1 contiene las únicas excepciones a dicha patentabilidad que pueden tener los países firmantes. **Este artículo no consagra dentro de dichas excepciones los nuevos usos, por lo cual es claro que dichos usos, cuando cumplan con los requisitos de patentabilidad, deben ser concedidos**. En este sentido se ha pronunciado siempre la OMPI, tanto a través de su Representante en las reuniones de expertos que han tenido lugar mayormente en Lima, Perú para la reforma de la Decisión 486.

292

Más claridad no puede pedirse en relación con la patentabilidad del uso y del nuevo uso. Y no puede pretenderse, como a veces se hace, que como el Artículo 1 de TRIPS no incluye expresamente la palabra uso, este no es patentable, por cuanto dicho Acuerdo fue preparado y suscrito **mayoritariamente por países cuyas legislaciones permiten la patentabilidad del nuevo uso**, como ya tuvimos oportunidad de reseñar y, por consiguiente, **no sería lógico que se aceptara una protección inferior en la legislación común**. Además, el hecho que las opiniones de la OMPI no sean vinculantes para los países, no le quita el carácter de ser un organismo que canaliza las opiniones y los lineamientos que existen en el mundo en materia de propiedad industrial, por lo cual sus opiniones no son fácilmente descartables.

6. CONCLUSIÓN

Se ha demostrado que la presente solicitud enseña la (S,S)-reboxetina como un inhibidor selectivo, específico y potente, de la recaptación de norepinefrina, mostrando una reducción considerable de efectos secundarios al ser utilizado en su forma ópticamente pura. A pesar de conocerse la mezcla comercial de reboxetina, **es totalmente diferente el efecto terapéutico que después de años de investigación en la materia, ha sido encontrado por el solicitante**, por lo cual, la mezcla racémica que se encuentra actualmente en el comercio y se sabe es formulada como antidepresivo, no revela ni sugiere que el componente (S,S)-reboxetina ofrezca las ventajas discutidas a lo largo de este escrito.

Esta nueva relación de causa efecto entre los compuestos de la solicitud y el efecto técnico (farmacéutico) que proporcionan en la inhibición de la recaptación de norepinefrina era desconocido para la sociedad y constituye un aporte válido, así como la disminución del efecto taquicárdico en los pacientes tratados, merece el privilegio de patente solicitado.

Se ha demostrado igualmente que el acuerdo TRIPS vigente en Colombia desde el 1 de Enero de 2000, no prohíbe la patentabilidad de los nuevos uso, pudiendo por consiguiente ser ellos patentables al cumplir con los tres requisitos de patentabilidad.

7. En consecuencia, atentamente me permito solicitar a ese Despacho, se sirva **tener en cuenta los argumentos aquí expuestos** y con base en ellos, revocar la Resolución impugnada número **17268** para conceder el privilegio de patente solicitado para la materia objeto de las reivindicaciones 1 a 9 de la presente invención, toda vez que la misma cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial que exige la normativa andina en materia de patentes.

8. Anexo me permito presentar:

- (a) Copia simple de la Declaración rendida por la Dra. Sian Louise Ratcliffe junto con su traducción al español. La copia Apostillada será presentada una vez se acaben de surtir los trámites de legalización.
- (b) Copia del artículo 1 "EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA REBOXETINA EN HOMBRES VOLUNTARIOS SANOS", DENOLLE Thierry, MD, PELLIZZONI Cintia, PhD, JANNUZZO M. Gabriella, PhD y POGESSI Italo PhD. De Biotral Research Centre, Rennes, en un estudio para Paharmacia & Upjohn S.p.A. Milan, Septiembre de 1999. El cual fue publicado en el libro "CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS", volumen 66, número 3, páginas 282 a 287.

9. El documento que acredita mi calidad de representante Legal y Apoderado de la sociedad solicitante para asuntos relativos a la propiedad industrial se presentó a ese Despacho mediante memorial de SUSTITUCIÓN de poder de 31 de Agosto de 2004.

10. Mi dirección es Calle 72 No. 5-83 Piso 6o., de Bogotá.

Del Señor Superintendente,

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ, D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. 04 AGO 2006
ABLO MENDEZ BARAJAS
ARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
BOGOTÁ
Aparecieron: *Alicia Lloreda Ricaurte*
quien (es) exhibió con el C.C. 35.690.713 Usaq
y declaró (aron) que (los) (los) que aparece(n)
en el presente documento es (son) la(s) suya (s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

Alicia Lloreda Ricaurte
ALICIA LLORED A RICAURTE
C.C. No. 35.690.713 de Usaquén

NOTARIA SEXTA
ABLO MENDEZ
BARAJAS
ARIO SEXTO Encargado

DECLARACION JURADA

Yo, la Dra. Sian Louise Ratcliffe, de Preston Kent, Inglaterra, declaro de manera solemne y sincera lo siguiente:

1. Ostento el grado de Bachiller en Ciencias (con Honores) en Fisiología y Farmacología de la Universidad de Southampton (1992) y un Doctorado en Farmacología de la Universidad de Cambridge (1996).
2. En 1994 me fue otorgada una Beca de la Fundación Oncológica para mis investigaciones en la terapia fotodinámica para el cáncer de páncreas.
3. Luego de obtener mi Doctorado en 1996 he ocupado posiciones académicas y de investigación post-doctorales en el Departamento de Farmacología de La Universidad de Cambridge. También ocupé la posición de Catedrática y Examinadora Principal en Farmacología y Rectora de Estudios Pre-Clínicos en la Escuela Internacional de Medicina Kigezi, Cambridge Campus, UK
4. Desde el 2001 he trabajado para Pfizer Limited de Ramsgate Road, Sandwich, Kent, UK, en el Departamento de Desarrollo Mundial. Como Líder de la Sub-Misión Clínica Global, Líder del Proyecto de Regulaciones y Líder de Seguridad Global de Pfizer entre el 2000 y el 2004, tuve como responsabilidad la evaluación de la seguridad clínica para una cantidad de exitosas aprobaciones Europeas centralizadas y nacionales en el área terapéutica de la Neuropsiquiatría y, en particular, tuve bajo mi respon-

sabilidad de desarrollar y comunicar los argumentos riesgo/beneficio para los nuevos tratamientos psiquiátricos y neuropáticos del dolor.

5. En la actualidad soy Directora, Líder de Manejo de Riesgos de Seguridad, en el Departamento de Manejo de Riesgos de Seguridad. Tengo bajo mi responsabilidad la coordinación del desarrollo de estrategias y planes de manejo de riesgo para una cantidad de productos en la cartera de Neurociencia de Pfizer, trabajando tanto en las fases exploratorias como en las posteriores fases de desarrollo clínico.
6. He realizado la siguiente revisión cualitativa de la seguridad que ha revelado un inesperado potencial de tolerabilidad beneficio/diferencia de la SS-reboxetina (ssRBX) en una población que sufre de dolor crónico, en comparación con la reboxetina racémica (RBX; EDRONAX®).
7. A partir de mi revisión y resumen basados en los datos disponible en la actualidad, considero que la ssRBX se encuentra asociada a una inesperada frecuencia reducida de casos de taquicardia adversa en pacientes con neuralgia post-herpética (PHN) en comparación con la reboxetina racémica (RBX) utilizada en dosis equivalentes para tratar a una población de pacientes ancianos con un orden depresivo mayor (MDD).

El ratio reducido de taquicardia reportado en los pacientes de PHN que fueron tratados con ssRBX en compara-

ción con el que ocurre en pacientes de depresión tratados con RBX resulta inesperado debido a que:

1) se encuentra bien documentado que los índices de taquicardia aumentan con la edad y por lo tanto se esperaría un índice mayor de taquicardia dada la naturaleza de ancianidad de la población que sufre de PHN en comparación con la población de MDD; y

2) los pacientes ancianos afectados por PHN fueron expuestos a dosis equivalentes de ssRBX en comparación con los pacientes ancianos con MDD tratados con RBX, y por lo tanto se habría esperado el reporte de un ratio similar de taquicardia.

La frecuencia menor que lo esperado en la taquicardia se considera aún más sorprendente al basarse en las publicaciones anteriores sobre los estudios de la reboxetina racémica en el artículo de Denolle y asoc., que sugieren que el ssRBX es responsable de los efectos hemodinámicos del RBX en los seres humanos. La frecuencia reducida de la taquicardia de ssRBX se considera aún más sorprendente al basarse en la evidencia previa de que el (S,S)-enantiomero es el más potente de los dos enantiomeros de RBX en el transportador de la norepinefrina (NET).

La menor frecuencia de palpitaciones/taquicardia es considerada de importancia clínica, dado que algunos pacientes con dolor crónico podrían bien sufrir de neuropatía autonómica (por Ej. en la neuropatía diabética dolorosa [DPN]), la cual está asociada con un ratio mayor

de palpitaciones. Este hallazgo se considera un beneficio inesperado del uso de ssRBX para el tratamiento de una población de pacientes con dolor crónico.

8. Los siguientes análisis detallados se llevaron a cabo:

8.1. Detalles de los estudios de RBX en pacientes mayores.

En el programa clínico para desórdenes depresivos mayores (MDD), se llevaron a cabo cuatro estudios en los pacientes mayores (> de 65 años). La mayoría de los estudios en el programa clínico de RBX se llevaron a cabo dentro del rango de 18 - 65 años (N=1825 global tratados con RBX).

Estos estudios de corto plazo se llevaron a cabo en los mayores - uno de los cuales fue descontinuado (**Estudio 032**, controlado por placebo); y dos se completaron - el **Estudio 035** fue activamente controlado y el **Estudio 019** fue de titulado abierto. También se llevó a cabo un estudio de titulado abierto de largo plazo (**Estudio 034**). En los tres estudios completados sobre la depresión en los ancianos, se evaluó a 388 en términos de la seguridad. Ver Anexos 1 a 4 para obtener detalles de los estudios.

8.2. Detalles de los estudios de ssRBX en la neuralgia post-herpética.

A la fecha, el programa clínico para el dolor neuropático comprende un estudio en neuralgia post-herpética (PHN) en pacientes donde el tratamiento con gabapentina no tuvo éxito (Estudio 1001). El estudio se llevó a cabo dentro de una población predominante anciana (media de 68 años), con un 42% de pacientes por encima de los 75 años, y un número total de 98 pacientes tratados con ssRBX. El estudio se condujo dentro de un corto plazo de 5 semanas, en un ambiente multi-centros de tratamiento doble-ciego controlado por placebo. Ver el Anexo 5 para obtener más detalles sobre el estudio.

8.3. Comparación de la data de seguridad global de los estudios RBX/ssRBX.

Los perfiles de casos adversos para la RBX (de los estudios de la Fase 2/3 de los desórdenes depresivos mayores) y para la ssRBX de una población afectada por dolor crónico (estudio de neuralgia post-herpética 1001) se resumen en la Tabla 1 líneas abajo. Cabe resaltar que se reportó taquicardia con una frecuencia cuatro veces mayor en el caso de RBX que en el caso de ssRBX (4% vs. 1%) y el término palpitaciones fue mencionado con mayor frecuencia en RBX (2%) en comparación con ssRBX (0%). Se puede observar más diferencias en la frecuencia de casos de boca seca corregida mediante placebo, con un reporte de casi el doble en RBX en comparación con ssRBX (20% vs. 12%); una frecuencia

tres veces mayor de hiperhidratación/sudoración fue observada en RBX en comparación con ssRBX (9% vs. 3%) y el doble de frecuencia de anorexia/pérdida del apetito fue observada en RBX en comparación con ssRBX (4% vs. 2%).

El análisis cualitativo inicial tiene ciertas limitaciones de interpretación basadas en las diferencias de los tamaños de las muestras - al comparar un muestreo de 98 pacientes tratados con ssRBX con un muestreo de 1825 pacientes tratados con RBX. Además, pese a que se ha estudiado dosis equivalentes de ssRBX por periodos de tratamiento similares (6-8 semanas con RBX y 5 semanas con ssRBX), los rangos de edad de las poblaciones fueron diferentes. Se estudió RBX de manera predominante en pacientes entre 18-65 años mientras que el estudio de ssRBX PHN fue realizado predominantemente en pacientes mayores (una mayoría > 65 años). En consecuencia, se ha conducido análisis descriptivos adicionales específicamente dentro de los estudios de RBX para evaluar dentro de un grupo de edades comparables y una muestra más balanceada de población para las comparaciones.

100

Tabla 1. Tratamiento Emergente para todos los tipos de Efecto Adverso (incidencia $\geq 2\%$) en pacientes que reciben RBX vs. ssRBX

Adverse Event	RBX studies 4-10mg/day All terms are COSTART			ssRBX 1-6mg/day All terms are MedDRA		
	RBX (n = 1825) n (%)	Placebo (N=1248) n (%)	RBX AE frequency Placebo- corrected	ssRBX AE frequency Placebo- corrected	ssRBX (N=93) n (%)	Placebo (N=163) n (%)
Constipation	376 (20.6)	87 (7.0)	13.6	19.8	23 (23.5)	4 (3.7)
Dizziness	209 (11.5)	82 (6.6)	4.9	14.4	16 (16.3)	2 (1.9)
Dry Mouth	611 (33.5)	167 (13.4)	26.1	12.4	14 (14.3)	2 (1.9)
Insomnia	391 (21.4)	123 (9.9)	11.5	8.4	11 (11.2)	3 (2.8)
Dysuria*	81 (4.4)	6 (0.5)	3.9	7.3	8 (8.2)	1 (0.9)
Nausea	228 (12.5)	120 (9.6)	2.9	5.5	9 (9.2)	4 (3.7)
Hyperhidrosis [†]	248 (13.6)	56 (4.5)	9.1	3.3	5 (5.1)	2 (1.9)
Chest Pain	-	-	-	3.1	3 (3.1)	0
Anxiety	87 (4.8)	67 (5.4)	-0.6	2.2	3 (3.1)	1 (0.9)
Anorexia [‡]	114 (6.2)	28 (2.2)	4.0	2.0	2 (2.0)	0 (0)
Asthenia	97 (5.3)	61 (4.9)	0.4	2.0	2 (2.0)	0
Urinary retention	48 (2.6)	6 (0.5)	1.9	2.0	2 (2.0)	0
Headache	390 (21.4)	292 (23.4)	-2.0	1.5	6 (6.1)	5 (4.6)
Pruritus	23 (1.3)	11 (0.9)	0.4	1.2	3 (3.1)	2 (1.9)
Somnolence	78 (4.3)	72 (5.8)	-1.3	1.2	3 (3.1)	2 (1.9)
Pruritus [‡]	65 (3.6)	27 (2.2)	1.4	1.1	2 (2.0)	1 (0.9)
Urinary hesitation*	25 (1.4)	19 (1.5)	-0.1	1.0	1 (1.0)	0
Abnormality of accommodation [§]	65 (3.6)	22 (1.8)	1.8	1.0	1 (1.0)	0
Tachycardia [¶]	87 (4.8)	12 (1.0)	3.8	1.0	1 (1.0)	0
Diarrhea	63 (3.5)	114 (9.1)	-3.6	0.3	3 (3.1)	3 (2.8)
Vomiting	56 (3.1)	43 (3.4)	-0.3	0.1	1 (1.0)	1 (0.9)
Tremor	48 (2.6)	17 (1.4)	1.2	0.1	1 (1.0)	1 (0.9)
Agitation	43 (2.4)	19 (1.5)	0.9	-	-	-
Hypotension	25 (1.4)	12 (1.0)	0.4	-	-	-
Rhinitis	34 (1.9)	33 (2.6)	-0.7	-	-	-
Palpitations	67 (3.7)	22 (1.8)	1.9	-1.6	0 (0)	2 (1.9)

Fuente: Resumen de Seguridad Integrado RBX; tablas de reporte del Estudio 1001 de ssRBX

* esto fue denominado Orina disminuida en los estudios de RBX; # esto fue denominado sudoración en los estudios de RBX; † esto fue denominado frecuencia de orina en los estudios RBX; ‡ esto fue denominado ritmo cardiaco acelerado en los estudios ssRBX; § apetito disminuido en los estudios ssRBX; ¶ visión borrosa en los estudios ssRBX.

los números en *itálicas* representan Efectos Adversos en mayor frecuencia dentro de los grupos tratados con placebo

Sírvase notar que COSTART y MedDRA son distintos diccionarios de codificación para la terminología de los efectos adversos. Estos diccionarios son comparables para los propósitos de este análisis.

8.4. Comparación de los Perfiles de Seguridad para RBX y ssRBX en pacientes ancianos.

La data de seguridad para RBX y ssRBX puede ser comparada en pacientes ancianos mediante una observación de los perfiles de efectos adversos para dosis compara-

AD1

bles (Tabla 2). Los pacientes PHN en el Estudio 1001 tratados con ssRBX recibieron dosis de 1-6 mg/día ssRBX - equivalente a 2-12 mg/día RBX (el S,S-enantiomero comprende 50% de la mezcla racémica). Los pacientes mayores de 75 años recibieron 1-3 mg/día ssRBX (equivalente a 2-6 mg/día de la mezcla racémica). Y los pacientes que son menores de 75 años recibieron 2-12 mg/día de ssRBX (equivalente a 4-12 mg/día de mezcla racémica). Por lo tanto, los pacientes de PHN más ancianos (> 75 años) tratados con ssRBX recibieron dosis similares del S,S-enantiomero que los pacientes > 65 años tratados con RBX en el programa de MDD (2-8 mg/día).

Ya que la media en las edades del estudio ssRBX 1001 y los estudios RBX en los ancianos son similares (~68 años en ssRBX y ~73 años en RBX), se hace válida una comparación del perfil de los efectos adversos en el Estudio 1001 global de ssRBX versus el mismo perfil en los estudios de ancianos con reboxetina racémica. (Ver Tabla 3 para una comparación).

La mayoría de los efectos adversos que se reportan siguen un patrón similar a través de los estudios de ancianos afectados por MDD con RBX y los estudios de ancianos afectados por PHN con ssRBX. Sin embargo, parece ser que los casos de taquicardia y palpitaciones son más prominentes en los estudios de RBX y menos frecuentes en los estudios de pacientes PHN con ssRBX. Más aún, a partir de los estudios de la reboxetina racémica, el caso de taquicardia limitaba la dosis, evi-

El ratio reducido de taquicardia reportado en los pacientes de PHN que fueron tratados con ssRBX en comparación con el que ocurre en pacientes de depresión tratados con RBX es inesperado debido a que:

1) se encuentra bien documentado que los ratios de taquicardia aumentan con la edad y por lo tanto se esperaría un ratio mayor de taquicardia dada la naturaleza de ancianidad de la población que sufre de PHN en comparación con la población de MDD; y

2) los pacientes ancianos afectados por PHN fueron expuestos a dosis equivalentes de ssRBX en comparación con los pacientes mayores con MDD tratados con RBX, y por lo tanto se habría esperado el reporte de un ratio similar de taquicardia.

Además un estudio anterior con RBX sugiere que la ssRBX es responsable de los efectos hemodinámicos y de los efectos adversos de la reboxetina en los seres humanos.

Se espera que la menor frecuencia de palpitaciones/taquicardia sea considerada de importancia clínica dentro de las poblaciones de pacientes con dolores crónicos, dado que algunos pacientes con dolor crónico podrían bien sufrir de neuropatía autonómica (por Ej. en la neuropatía diabética dolorosa [DPN]), la cual está asociada con la palpitaciones.

Otra diferencia notoria entre la ssRBX y la RBX es el ratio menor de reportes de efectos adversos autonómicos como sequedad en la boca y hiperhidratación (aumento en la sudoración) en la población de pacientes con PHN. Estos efectos colaterales pueden manifestarse en condiciones comunes dentro de los pacientes diabéticos con dolores crónicos, por ejemplo hiperglicemia (sequedad en la boca) y neuropatía autonómica (sudoración). La menor frecuencia de estos efectos autonómicos y menores ratios de anorexia/pérdida del apetito con ssRBX en comparación con RBS se consideran de importancia clínica en los pacientes que sufren de dolores crónicos.

396

ADO

Tabla 2. Comparación del Perfil de Efectos Adversos de ssRBX (<75 y >75 años) y RBX (> 65 años) - Efectos Adversos Reportados con Frecuencia (≥ 5%)

Adverse Event	PHN Patients				Depression/Dysrhythmia Patients					
	Study A606-1001 ≥75 years ssRBX 1-3mg/day N = 41	Study A606-1001 <75 years ssRBX 2-6mg/day N = 57	Study 034 >65 years RBX 4-8mg/day N=160	Study 035 >65 years RBX 4-6mg/day N=176	Study 019 >65 years RBX 2-8mg/day N=12					
	n	%	n	%	n	%				
Constipation	11	27	12	21	9	6	31	18	-	-
Dry Mouth	9	22	5	9	14	9	39	22	-	-
Dizziness	8	19.5	8	14	2	1	-	-	-	-
Nausea	4	10	5	9	19	12	20	11	-	-
Insomnia	3	7	8	14	19	12	11	6	-	-
Flatulence	2	5	0	0	2	1	1	1	-	-
Decreased appetite	2	5	0	0	3	2	4	2	-	-
Dysuria	2	5	6	10.5	3	2	7	4	-	-
Increased sweating	2	5	3	5	8	5	16	9	-	-
Somnolence	1	2	4	7	-	-	4	2	-	-
Headache	1	2	5	9	16	10	11	6	-	-
ARs of note:										
Tachycardia/HR increased	0	0	1	2	9	6	3	2	5	42
Cardiac rhythm disorder*	-	-	-	-	2	2	2	1	4	33
Palpitation	0	0	0	0	-	-	2	1	-	-
AV block	0	0	1	2	1	1	0	0	-	-

Source: ssRBX Study 1001 Ad Hoc Table 005C; Study 034 Table 16.3.1.2; Study 035 Table 48; Study 019 Table 12

* cardiac rhythm disorder comprises terms of extrasystoles/extrasystolic arrhythmia, atrial fibrillation and supraventricular tachycardia

105
397

Tabla 3. Comparación del Perfil de Efectos Adversos de ssRBX y RBX - Efectos Adversos Reportados con Frecuencia (≥ 5%)

Adverse Event	PHN Patients		Depression/Dyskymia Patients					
	Study A606-1001		Study 034		Study 035		Study 019	
	ssRBX 1-6mg/day	N=98	RBX 4-8mg/day	N=160	RBX 4-6mg/day	N=176	RBX 2-8mg/day	N=12
	n	%	n	%	n	%	n	%
Constipation	23	22	9	6	31	18	-	-
Dizziness	16	16	2	1	-	-	-	-
Dry Mouth	14	13	14	9	39	22	-	-
Insomnia	11	11	19	12	11	6	-	-
Nausea	9	8	19	12	20	11	-	-
Dysuria	8	8	3	2	-	-	-	-
Headache	6	6	16	10	11	6	-	-
Increased sweating	5	5	8	5	16	9	-	-
Tachycardia/HR increased	1	1	9	6	3	2	5	42
Cardiac rhythm disorder	-	-	-	-	-	-	4	33

9. Se ha citado las siguientes referencias:

Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A. Vissers K.(2005) Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain - clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. Diabetes Metab Res Rev. Rev 21:231-240

Bartel A, Heyden S, Tyroler HA, Tabesh E, Cassel JC et al. (1971) Electrocardiographic predictors of coronary heart disease Arch Intern Med 128:929-37

Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, Marchioro M, Mazza A et al. (1993) Mortality in relation to Minnesota code items in elderly subjects. Sex-related differences in a cardiovascular study in the elderly. Jpn Heart J.34:567-77

106
398

Denolle T, Pellizzoni C, Jannuzzo G. Poggesi I, (1999)
Hemodynamic effects of reboxetine in healthy male volun-
teers. Clin Pharm Therapeutics 66(3):282-287

Yasumura S, Shihata H, (1989) The effect of ageing on
the electrocardiographic findings in the elderly- a 10-
year longitudinal study; the Konagei study. Arch Geron-
tol Geriatr. 9:1-15

101
399

10. Los siguientes Anexos son mencionados en esta declaración:

ANEXO 1

Tabla 4. Estudio de RBX en pacientes mayores con MDD

Protocol	Location	Study Design	Treatment	Dose (mg/d)	N	Mean Age [Range]	Gender (M/F)
Placebo-Controlled Short-Term Study							
032*	Single Centre	Phase 2, DB, randomised, PG, 8-wk PC study in hospitalised elderly (>65y) patients	RBX PBO	4-6 0	24 26	80 [63-90] 80 [72-89]	5 / 19 6 / 20
Jun 1991 – Nov 1991	Italy (PI = Andreoli)						
Active-Controlled Short-Term Study							
035	Multicentre	Phase 2, DB, randomised, PG 8-wk study in elderly (>65y) patients with MDD: RBX vs IMI	RBX IMI	4-6 75-100	176 171	74 [56-90] 75 [64-95]	39 / 137 45 / 126
Sept 1992 – May 1994	46 centres Europe Australia Brazil						
Open, Dose-Escalated Short-Term Study							
019	Single Centre	Phase 2, OL, 4-wk, within patient dose escalation efficacy, safety and PK study in hospitalised elderly (>65y) patients	RBX	4 6 8	1 2 9	80 [75-87]	0 / 12
Nov 1990	Italy (PI = Andreoli)						
Open, Controlled, Long-Term Study							
034	Multicentre	Phase 3, OL, uncontrolled 6-wk RBX run-in period, followed by OL 1-yr LT treatment period in elderly (>65y) patients who responded to RBX during run-in phase	RBX RBX	4, 6 or 8 4, 6 or 8	160 139	73 [64-92]	51 / 109
	18 centres Europe Lat Am						

* Descontinuado debido a una observación poco frecuente del objetivo en estudio (disminución de $\geq 50\%$ de la línea-base en el resultado total HAM-D en última evaluación) antes de que los 70 pacientes planificados se registrasen.

408
400

ANEXO 2

Estudio 035 Doble-ciego Multicentro, Multinacional de la Tolerabilidad y la Actividad de RBX versus Imipramine en pacientes Mayores que sufren de Desórdenes Depresivos.

En el Estudio 035, un total de 347 pacientes, mayores de 65 años, sufriendo de MDD o Distimia (DYS) recibieron tratamiento con RBX (n=176; 109 con MDD y 67 con DYS) o imipramine (IMI:n=171;109 con MDD y 62 con DYS) por 8 semanas. Los pacientes fueron estratificados mediante un diagnóstico y fueron luego distribuidos aleatoriamente para recibir tratamiento con RBX (2 mg dosis hacia el final de la tercera semana) o IMI (25 mg dosis del día 1 al 3 y luego 25 mg en la mañana y 50 mg en la noche del día 4 al 21). Logo de 3 semanas de tratamiento, las dosis diarias de tratamiento activo podían ser aumentadas de 4 a 6 mg en el grupo de tratamiento RBX y de 75 a 100 mg en el grupo de tratamiento IMI.

El rango de edades de los pacientes tratados en el estudio con RBX era de 56-90 años, con un promedio de 73.80 años.

Al menos un caso de efecto adverso emergente al tratamiento fue reportado en 68% (120/176) de los pacientes del grupo RBX y en 71% (122/71) de los pacientes en el grupo IMI. Doce casos de serios efectos adversos fueron reportados, 2 en RBX y 10 en IMI. No se reportaron muertes en RBX, aunque se reportó 4 en IMI.

Los efectos adversos más frecuentemente reportados (es decir en al menos 5% de los pacientes en cualquiera de los tratamientos) se muestran en la Tabla 5.

409

401

Tabla 5
Estudio 035: Efectos Adversos Reportados con Frecuencia
(≥5%) en los grupos de tratamiento

Adverse Event	Treatment Group	
	RBX 4-6mg/day N=176	Imipramine N=171
Dry Mouth	39 (22%)	39 (23%)
Constipation	31 (18%)	31 (18%)
Nausea	20 (11%)	17 (10%)
Increased Sweating	16 (9%)	15 (9%)
Headache	11 (6%)	9 (5%)
Insomnia	11 (6%)	5 (3%)
Urinary Tract Infection	6 (3%)	10 (6%)

Source: Study 035 Table 48

Cuarenta y siete pacientes abandonaron el estudio debido a uno o más efectos adversos; 20 (20/176; 11%) eran del grupo RBX y 27 (27/171; 16%) eran del grupo IMI.

ANEXO 3

Estudio 19: Dosis-dependiente Hallazgos, Eficacia, Tolerabilidad (y Farmacocinética) del RBX en Pacientes que Sufren de Desórdenes Depresivos

En el Estudio 19, 12 pacientes ancianos, mayores de 65 años, que fueron hospitalizados con MDD o DYS recibieron tratamiento con dosis en aumento de RBX desde 2 hasta 8 mg (la máxima dosis diaria permisible en esta población) por 4 semanas. Nueve pacientes recibieron la máxima dosis permisible de 8 mg. Para un paciente, que luego fue retirado del estudio debido a una fibrilación atrial, la dosis diaria máxima fue 4 mg. Para 2 pacientes adicionales, la dosis diaria máxima fue 6 mg; en estos pacientes el aumento a la dosis de 8 mg fue impedido por la aparición de taquicardias.

Los casos de efecto adverso emergentes al tratamiento, donde todos se relacionaban con desórdenes en el ritmo cardiaco se reportaron en 4 de 12 (33%) pacientes. Los cuatro casos de efecto adverso se relacionaban con desórdenes en el

410

402

ritmo cardiaco: fibrilación atrial severa asociada a niveles plasmáticos particularmente elevados de RBX, arritmia extrasistólica, taquicardia, y taquicardia supraventricular. A partir de la medición de los signos vitales (ritmo cardiaco), la taquicardia (>100 latidos/min) fueron el efecto colateral más frecuente, habiéndose reportado en 5 pacientes (42%). Además, se registró un reporte de una nueva anormalidad ECG (hipertrofia ventricular izquierda con latidos ectópicos ocasionales) en la última evaluación.

En conclusión, este estudio sugirió que las dosis diarias de RBX no deberían exceder 6 mg en los siguientes estudios controlados de la eficacia y tolerabilidad de RBX en pacientes ancianos que sufren de depresión.

Tabla 6
Efectos Adversos

Adverse Event	RBX N=12
Tachycardia (HR >100bpm)	5 (42%)
Cardiac Rhythm Disorders	4 (33%)
Tachycardia	1 (8%)
Atrial Fibrillation	1 (8%)
Extrasystolic arrhythmia	1 (8%)
Supraventricular tachycardia	1 (8%)

Source: Study 019 Table 12

ANEXO 4

Estudio 034 Abierto Multicentro, Multinacional de la Tolerabilidad y la Actividad de RBX en la Terapia de Seguimiento de Desórdenes Depresivos en pacientes Mayores.

En el estudio 034, un total de 160 pacientes, mayores de 65 años, con MDD (n=95) o DYS (n=65) fueron tratados con RBX, comenzando con 4 mg diarios (2 mg dosis) a partir del día 1

25

403

al 14 y luego continuando con la misma dosificación por el resto de las 6 semanas de tratamiento inicial o se aumentó a 6 mg (dosis de 2 y 4 mg) o a 8 mg (4 mg dosis) diarios. Ciento treinta y nueve pacientes que respondieron al tratamiento inicial resultaron elegibles para continuar con la misma dosis de RBX hasta que ocurriera una recaída por un periodo máximo de un año. Durante la fase de largo plazo del estudio, 105 llegaron a completar el tratamiento.

Se reportó al menos una ocurrencia de efecto adverso en el 76% (122/160) de los pacientes en le grupo RBX. Veinticinco pacientes se retiraron del estudio prematuramente debido a una o más ocurrencias de efectos adversos. Ocurrieron dieciséis casos de efectos adversos serios durante el estudio y 7 (4.3%) pacientes fallecieron. Los efectos adversos más frecuentemente reportados (es decir, reportados en al menos 5% de los pacientes en el grupo bajo tratamiento) se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7
Estudio 034: Efectos Adversos Reportados con Frecuencia
(≥5%)

Adverse Event	RBX N=160
Insomnia	19 (12%)
Nausea	19 (12%)
Headache	16 (10%)
Dry Mouth	14 (9%)
Paresthesia	9 (6%)
Constipation	9 (6%)
Diarrhoea	9 (6%)
Tachycardia	9 (6%)
Increased Sweating	8 (5%)
Fatigue	8 (5%)

Source: Study 034 Table 6.3.1.2

112
404

ANEXO 5

Estudio 1001: Estudio Multicentro, Doble-ciego, Cinco-semanas, Aleatorio, Controlado con Placebo de la [S,S]-reboxetina en Pacientes con Neuralgia Post-herpética (PHN) en los cuales el tratamiento con Gabapentin (GBP) no tuvo éxito.

El estudio 1001 tuvo una duración de cinco semanas, fue aleatorio, doble-ciego, controlado con placebo, y multicentro en 206 pacientes con PHN en los cuales el tratamiento con GBP no tuvo éxito, y la ssRBX fue claramente eficaz en el tratamiento de la PHN en pacientes para los cuales el tratamiento con GBP no tuvo éxito.

El estudio comprendió tres fases; una fase de clasificación de siete semanas que incluyó cuatro semanas de tratamiento GBP, cinco semanas de tratamiento aleatorio, doble-ciego, y un periodo de estudio de seguimiento de una semana.

En total, 22 pacientes en el grupo de tratamiento ssRBX y 2 pacientes en el grupo que recibió placebo se retiraron del estudio debido a ocurrencias de efectos adversos. No hubo fallecidos durante el estudio. Cuatro pacientes reportaron serios efectos adversos, uno reportó síncope; el segundo tenía dolor en el pecho; hubo un caso de sobredosis de la medicina bajo estudio (se administró por error); y un paciente tuvo dolor en el pecho, infección a los riñones y angina. No se consideró que ninguno de estos eventos estuviese relacionado con el tratamiento.

Los efectos adversos reportados con más frecuencia fueron estreñimiento, mareos, sequedad en la boca, insomnio, nau-

405
A13 411

seas y jaquecas. La mayoría de los efectos adversos se habían aliviado hacia en final del estudio. La cantidad de sucesos resultó similar para cada grupo de tratamiento.

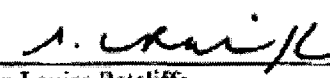
Tabla 8
Estudio 1001: Efectos Adversos Reportados con Frecuencia (≥5%)

Adverse Event	[S,S]-RBX N=98	Placebo N=108
Constipation	23 (23.5%)	4 (4%)
Diarrhoea	16 (16%)	2 (2%)
Dyspepsia	14 (14%)	2 (2%)
Abdominal pain	11 (11%)	3 (3%)
Nausea	9 (9%)	4 (4%)
Dysuria	8 (8%)	1 (1%)
Headache	6 (6%)	5 (5%)

Source: Study 1001 Table 13.6.2.3

y realizo esta solemne declaración con la profunda convicción de que es verdad y de acuerdo con las disposiciones de las Declaraciones Juradas Acta 1835.

Declaración hecha en Sándwich, condado de Kent en Inglaterra en 23 de Septiembre de 2005 por


Sian Louise Ratcliffe

ante mí


Notary Public

Andrew Martin Johnson B.A.
NOTARY PUBLIC
29 St. George's Place
Canterbury
CT1 1UT, England
0227 479479

68

In the matter of European
Patent Application no.
00941659.5

STATUTORY DECLARATION

I, Dr. Sian Louise Ratcliffe, of Preston, Kent, England, hereby solemnly and sincerely declare as follows:

1. I have a BSc (Hons) in Physiology and Pharmacology from the University of Southampton (1992) and a PhD in Pharmacology from the University of Cambridge (1996).
2. I was awarded an Oncological Foundation Scholarship in 1994 for my research into photodynamic therapy for pancreatic cancer.
3. Since completing my PhD in 1996, I have held academic and post-doctoral research posts in the Department of Pharmacology at the University of Cambridge. I was also Senior Lecturer and Examiner in Pharmacology and Dean of Preclinical Studies at Kigezi International School of Medicine, Cambridge Campus, UK.
4. Since 2000, I have worked for Pfizer Limited of Ramsgate Road, Sandwich, Kent, UK, in Worldwide Development. As a Global Clinical Submission Leader, Regulatory Project Leader and Global Safety Leader at Pfizer between 2000 and 2004, I was responsible for clinical safety assessment for a number of successful European centralised and national approvals in the Neuropsychiatry therapeutic area and, in particular, I was responsible for developing and communicating risk/benefit arguments for novel psychiatry and neuropathic pain treatments.
5. I am currently Director, Safety Risk Management Lead, in the Safety and Risk Management Department. I am responsible for coordinating the development of risk management strategies and plans for a number of products in Pfizer's Neuroscience portfolio, working across both exploratory and late clinical development phases.
6. I have performed the following qualitative safety review that has revealed an unexpected potential tolerability benefit/difference of S,S-reboxetine (ssRBX) in a chronic pain population, as compared with racemic reboxetine (RBX; EDRONAX®).
7. Following my review and summary based on data available to date, I consider that ssRBX is associated with an unexpected lower tachycardia adverse event frequency in chronic pain patients with post-herpetic neuralgia (PHN) compared with racemic

reboxetine (RBX) used at equivalent doses to treat an equivalent elderly patient population with major depressive disorder (MDD).

The lower tachycardia reporting rate in PHN patients treated with ssRBX compared with that in depression patients treated with RBX is unexpected because:

1) it is well-documented that background rates of tachycardia increase with age and therefore a higher rate of tachycardia would be expected given the elderly nature of the PHN patient population as compared to the MDD population; and

2) elderly PHN patients were exposed to equivalent doses of ssRBX as compared with elderly MDD patients treated with RBX, and a similar rate of tachycardia reporting would therefore be expected.

Furthermore, the lower than expected frequency of tachycardia is surprising based on prior publication of racemic reboxetine study data suggesting that ssRBX is responsible for the hemodynamic effects of reboxetine in humans. The reduced tachycardia frequency of ssRBX is further unexpected based also on prior evidence that the S,S-enantiomer is the more potent of the two RBX enantiomers at the norepinephrine transporter (NET).

The lower frequency of palpitations/tachycardia is of clinical importance, given that some patients with chronic pain may well have autonomic neuropathy (eg. in diabetic painful neuropathy [DPN]), which is associated with a higher background rate of palpitations. This finding constitutes an unexpected benefit of ssRBX in the chronic pain patient population.

8. The following detailed analysis was performed.

8.1 Details of RBX studies in elderly patients

In the RBX clinical programme for major depressive disorder (MDD), four studies were conducted in elderly (>65 years old) patients. The majority of studies in the RBX clinical programme were conducted in the 18-65 year age range (N=1825 overall treated with RBX).

Three short-term studies were conducted in the elderly-- one of which was discontinued early (Study 032, placebo-controlled); and two completed -- Study 035 was active-controlled and Study 019 was open-label. A long-term open-label study was also conducted (Study 034). In the three completed elderly depression studies, 388 patients were evaluable for safety. See Appendices 1 to 4 for study details.

8.2 Details of ssRBX study in post herpetic neuralgia

To date, the ssRBX clinical programme for neuropathic pain comprises one study in post herpetic neuralgia (PHN) in patients who were gabapentin treatment failures (Study 1001). The study was conducted in a predominantly elderly population (mean patient age of 68 years), with 42% of patient being over the age of 75, and a total number of 98 patients treated with ssRBX. The study was conducted in a short-term 5-week,

408

A16

Page 3

double-blind placebo controlled multicentre treatment setting. See Appendix 5 for further study details.

8.3 Comparison of overall safety data from RBX/ssRBX studies

The adverse event profiles for RBX (from Phase 2/3 major depressive disorder studies) and ssRBX from a chronic pain population (post-herpetic neuralgia study 1001) are summarized in Table 1 below. Of note, tachycardia was reported at nearly four times the frequency on RBX as compared with ssRBX (4% vs 1%) and the term palpitation(s) was reported more frequently on RBX (2%) compared with ssRBX (0%). Further differences are noted in the placebo-corrected frequency of dry mouth, with twice as much reported on RBX compared with ssRBX (20% vs 12%); three times the frequency of hyperhidrosis/sweating was noted with RBX compared with ssRBX (9% vs 3%) and twice the frequency of anorexia/loss of appetite was noted with RBX compared with that seen on ssRBX (4% vs 2%).

The initial qualitative analysis has some limitations in interpretation based on the differences in sample sizes – comparing a sample of 98 patients treated with ssRBX to a sample of 1825 patients treated with RBX. In addition, although equivalent doses of ssRBX have been studied for similar treatment periods (6-8 weeks with RBX and 5 weeks with ssRBX), the age ranges of the populations are different. RBX was studied predominantly in 18-65 year olds and the ssRBX PHN study was conducted in predominantly elderly patients (majority >65 years). Therefore, further descriptive analyses have been conducted specifically with the elderly RBX studies to assess an age-matched group and a more balanced population sample for comparisons.

Table 1. Treatment-Emergent All Causality Adverse Events ($\geq 2\%$ incidence) for patients administered RBX vs. ssRBX

Adverse Event	RBX studies 4-10mg/day All terms are COSTART			ssRBX 1-6mg/day All terms are MedDRA		
	RBX (n = 1825) n (%)	Placebo (N=1248) n (%)	RBX AE frequency Placebo- corrected	ssRBX AE frequency Placebo- corrected	ssRBX (N=98) n (%)	Placebo (N=108) n (%)
Constipation	376 (20.6)	87 (7.0)	13.6	19.8	23 (23.5)	4 (3.7)
Dizziness	209 (11.5)	82 (6.6)	4.9	14.4	16 (16.3)	2 (1.9)
Dry Mouth	611 (33.5)	167 (13.4)	20.1	12.4	14 (14.3)	2 (1.9)
Insomnia	391 (21.4)	123 (9.9)	11.5	8.4	11 (11.2)	3 (2.8)
Dysuria*	81 (4.4)	6 (0.5)	3.9	7.3	8 (8.2)	1 (0.9)
Nausea	228 (12.5)	120 (9.6)	2.9	5.5	9 (9.2)	4 (3.7)
Hyperhidrosis ^o	248 (13.6)	56 (4.5)	9.1	3.2	5 (5.1)	2 (1.9)
Chest Pain				3.1	3 (3.1)	0
Anxiety	87 (4.8)	67 (5.4)	-0.6	2.2	3 (3.1)	1 (0.9)
Anorexia ⁺	114 (6.2)	28 (2.2)	4.0	2.0	2 (2.0)	0 (0)
Asthenia	97 (5.3)	61 (4.9)	0.4	2.0	2 (2.0)	0
Urinary retention	48 (2.6)	6 (0.5)	1.9	2.0	2 (2.0)	0
Headache	390 (21.4)	292 (23.4)	-2.0	1.5	6 (6.1)	5 (4.6)
Pruritus	23 (1.3)	11 (0.9)	0.4	1.2	3 (3.1)	2 (1.9)
Somnolence	78 (4.3)	72 (5.8)	-1.5	1.2	3 (3.1)	2 (1.9)
Paraesthesia	65 (3.6)	27 (2.2)	1.4	1.1	2 (2.0)	1 (0.9)
Urinary hesitation*	25 (1.4)	19 (1.5)	-0.1	1.0	1 (1.0)	0
Abnormality of accommodation ⁺	65 (3.6)	22 (1.8)	1.8	1.0	1 (1.0)	0
Tachycardia ⁺	87 (4.8)	12 (1.0)	3.8	1.0	1 (1.0)	0
Diarrhoea	63 (3.5)	114 (9.1)	-5.6	0.3	3 (3.1)	3 (2.8)
Vomiting	56 (3.1)	43 (3.4)	-0.3	0.1	1 (1.0)	1 (0.9)
Tremor	48 (2.6)	17 (1.4)	1.2	0.1	1 (1.0)	1 (0.9)
Agitation	43 (2.4)	19 (1.5)	0.9	-	-	-
Hypotension	25 (1.4)	12 (1.0)	0.4	-	-	-
Rhinitis	34 (1.9)	33 (2.6)	-0.7	-	-	-
Palpitations	67 (3.7)	22 (1.8)	1.9	-1.9	0 (0)	2 (1.9)

Source: RBX Integrated Summary of Safety; ssRBX 1001 Study report tables

*this was termed Urination impaired for the RBX studies; # this was termed Sweating for the RBX studies; + this was termed Urinary frequency in the RBX studies; ^o this was termed heart rate increased in ssRBX study; ⁺ decreased appetite in ssRBX study; ⁺ vision blurred in ssRBX study

numbers in *italics* represent AEs at greater frequency in placebo group

Note that COSTART and MedDRA are different coding dictionaries for adverse event terms. These dictionaries are comparable for the purposes of this analysis.

8.4 Comparison of safety profiles for RBX and ssRBX in elderly patients

The safety data for RBX and ssRBX can be compared in elderly patients by viewing the adverse event profiles for comparable doses (Table 2). The PHN patients in Study 1001 treated with ssRBX received doses of 1-6mg/day ssRBX – equivalent to 2-12mg/day RBX (the S,S-enantiomer comprises 50% of the racemic mixture). Patients who were >75 years old received 1-3mg/day ssRBX (equivalent to 2-6mg/day racemic mixture) and patients <75 years old received 2-6mg/day ssRBX (equivalent to 4-12mg/day racemic mixture). Therefore, older (>75 year old) PHN patients treated with ssRBX received similar doses of the S,S-enantiomer to >65 year old patients treated with RBX in the MDD programme (2-8mg/day).

As the mean age in the ssRBX study 1001 and the RBX elderly studies are similar (~68 years on ssRBX and ~73 years on RBX), a comparison of the adverse event (AE) profile on ssRBX overall in Study 1001 versus the AE profile of racemic reboxetine in the elderly studies is also valid (see Table 3 for by-study comparison).

Most of the adverse events reported follow a similar pattern across the elderly MDD studies with RBX and the PHN study with ssRBX. However, it is apparent that the adverse events of tachycardia and palpitations are more prominent in the RBX studies, and are less frequent with ssRBX in the PHN patient study. Furthermore, from the racemic reboxetine studies, the event of tachycardia was dose limiting, preventing escalation of dose, and was frequently associated with discontinuation and lack of toleration of RBX (See Appendix 3, Study 019).

The lower tachycardia reporting rate in PHN patients treated with ssRBX compared with that in depression patients treated with RBX is unexpected because:

- 1) it is well-documented that background rates of tachycardia increase with age^a and therefore a higher rate of tachycardia would be expected given the elderly nature of the PHN patient population as compared to the MDD population; and
- 2) elderly PHN patients were exposed to equivalent doses of ssRBX as compared with elderly MDD patients treated with RBX, and a similar rate of tachycardia reporting would therefore be expected.

In addition, an early study with RBX suggested that ssRBX is responsible for the hemodynamic and adverse effects of reboxetine in humans^b.

The lower frequency of palpitations/tachycardia reported in the current PHN study with ssRBX is expected to be of clinical importance in the chronic pain patient population, given that patients with chronic pain may well have autonomic neuropathy (ie in diabetic painful neuropathy [DPN]), which is associated with palpitations^c.

A further difference of note between ssRBX and RBX is the lower reporting rates of the autonomic adverse effects dry mouth and hyperhidrosis (increased sweating) in the PHN patient population. These side effects can be manifest in common conditions in diabetic patients with chronic pain, eg hyperglycemia (dry mouth) and autonomic neuropathy (sweating). The lower frequency of these autonomic events and lower rates of anorexia/decreased appetite with ssRBX compared with RBX are considered to be of clinical importance in chronic pain patients.

(^a Background rates of tachycardias increase with age. Tachycardias, especially supraventricular tachycardia, have been reported with an incidence of 4.1% in elderly population. The incidence of sinus tachycardia has been estimated as 2.6% in elderly and 5.5% in ≥55-years-old subjects (Casiglia et al, 1993; Bartel et al, 1971). In a study by Yasumura et al, which included elderly subjects aged 79-81 years old, >10% of subjects presented some kind of arrhythmia, 2.4% had tachycardia, 2.2% atrial fibrillation and 1.9% bradycardia. The prevalence of other types of arrhythmia was estimated as 8.2%.

^b Denolle et al, 1999.

^c Adriansen et al, 2005)

Table 2.
Adverse Event Profile Comparison of ssRBX (<75 and >75 year olds) and RBX (>65 year olds) - Frequently (≥5%)
Reported Adverse Events (All causality)

Adverse Event	PHN Patients				Depression/Dysthymia Patients					
	Study A606-1001		Study A606-1001		Study 034		Study 035		Study 019	
	≥75 years		<75 years		>65 years		>65 years		>65 years	
	ssRBX 1-3mg/day		ssRBX 2-6mg/day		RBX 4-8mg/day		RBX 4-6mg/day		RBX 2-8mg/day	
	N=41		N=57		N=160		N=176		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Constipation	11	27	12	21	9	6	31	18	-	-
Dry Mouth	9	22	5	9	14	9	39	22	-	-
Dizziness	8	19.5	8	14	2	1	-	-	-	-
Nausea	4	10	5	9	19	12	20	11	-	-
Insomnia	3	7	8	14	19	12	11	6	-	-
Fatulence	2	5	0	0	2	1	1	1	-	-
Decreased appetite	2	5	0	0	3	2	4	2	-	-
Dysuria	2	5	6	10.5	3	2	7	4	-	-
Increased sweating	2	5	3	5	8	5	16	9	-	-
Somnolence	1	2	4	7	-	-	4	2	-	-
Headache	1	2	5	9	16	10	11	6	-	-
AEs of note:										
Tachycardia/HR increased	0	0	1	2	9	6	3	2	5	42
Cardiac rhythm disorder*	-	-	-	-	2	2	2	1	4	33
Palpitation	0	0	0	0	-	-	2	1	-	-
AV block	0	0	1	2	1	1	0	0	-	-

Source: ssRBX Study 1001 Ad Hoc Table 005C; Study 034 Table 16.3.1.2; Study 035 Table 48; Study 019 Table 12

* cardiac rhythm disorder comprises terms of extrasystoles/extrasystolic arrhythmia, atrial fibrillation and supraventricular tachycardia

411

412
A20

Table 3.
Adverse Event Profile Comparison of ssRBX and RBX - Frequently (≥5%) Reported Adverse Events

Adverse Event	PHN Patients		Depression/Dysthymia Patients					
	Study A606-1001		Study 034		Study 035		Study 019	
	ssRBX 1-6mg/day		RBX 4-8mg/day		RBX 4-6mg/day		RBX 2-8mg/day	
	N=98		N=160		N=176		N=12	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Constipation	23	22	9	6	31	18	-	-
Dizziness	16	16	2	1	-	-	-	-
Dry Mouth	14	13	14	9	39	22	-	-
Insomnia	11	11	19	12	11	6	-	-
Nausea	9	8	19	12	20	11	-	-
Dysuria	8	8	3	2	-	-	-	-
Headache	6	6	16	10	11	6	-	-
Increased sweating	5	5	8	5	16	9	-	-
Tachycardia/HR increased	1	1	9	6	3	2	5	42
Cardiac rhythm disorder	-	-	-	-	-	-	4	33

9. The following References have been cited:

Adriaensen H, Plaghki L, Mathieu C, Joffroy A, Vissers K. (2005) Critical review of oral drug treatments for diabetic neuropathic pain – clinical outcomes based on efficacy and safety data from placebo-controlled and direct comparative studies. *Diabetes Metab Res Rev* 21:231-240

Bartel A. Heyden S, Tyroler HA, Tabesh E, Cassel JC et al. (1971) Electrocardiographic predictors of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 128:929-37

Casiglia E, Spolaore P, Ginocchio G, Marchioro M, Mazza A et al. (1993) Mortality in relation to Minnesota code items in elderly subjects. Sex-related differences in a cardiovascular study in the elderly. *Jpn Heart J.* 34:567-77

Denolle T, Pellizzoni C, Jannuzzo G, Poggesi I. (1999) Hemodynamic effects of reboxetine in healthy male volunteers. *Clin Pharm Therapeutics* 66(3):282-287

Yasumura S, Shibata H. (1989) The effect of ageing on the electrocardiographic findings in the elderly-a 10-year longitudinal study: the Koganei Study. *Arch Gerontol Geriatr.* 9:1-15

10. The following Appendices are referred to in this Declaration:

APPENDIX 1

Table 4. Studies of RBX in Older Patients with MDD

Protocol	Location	Study Design	Treatment	Dose (mg/d)	N	Mean Age (Range)	Gender (M/F)
Placebo-Controlled Short-Term Study							
032*	Single Centre	Phase 2, DB, randomised, PG, 8-wk PC study in hospitalised elderly (>65y) patients	RBX PBO	4-6 0	24 26	80 [63-90] 80 [72-89]	5 / 19 6 / 20
Jun 1991 – Nov 1991	Italy (PI = Andreoli)						
Active-Controlled Short-Term Study							
035	Multicentre	Phase 2, DB, randomised, PG 8-wk study in elderly (>65y) patients with MDD: RBX vs IMI	RBX IMI	4-6 75-100	176 171	74 [56-90] 75 [64-95]	39 / 137 45 / 126
Sept 1992 – May 1994	46 centres Europe Australia Brazil						
Open Uncontrolled Short-Term Study							
019	Single Centre	Phase 2, OL, 4-wk, within patient dose escalation efficacy, safety and PK study in hospitalised elderly (>65y) patients	RBX	4 6 8	1 2 9	80 [75-87]	0 / 12
Nov 1990	Italy (PI = Andreoli)						
Completed Long-Term Study							
034	Multicentre	Phase 3, OL, uncontrolled 6-wk RBX run-in period, followed by OL 1-yr LT treatment period in elderly (>65y) patients who responded to RBX during run-in phase	RBX	4, 6 or 8	160	73 [64-92]	51 / 109
	18 centres Europe Lat Am		RBX	4, 6 or 8	139		

* Discontinued due to infrequent observation of study endpoint (decrease of $\geq 50\%$ from baseline in HAM-D total score at last assessment) before planned 70 patients enrolled.

APPENDIX 2

Study 035 Multicenter, Multinational Double-Blind Study of the Tolerability and Activity of RBX versus Imipramine in Elderly Patients Suffering from Depressive Disorders

In Study 035, a total of 347 patients, aged over 65 years, with MDD or Dysthymia (DYS) received treatment with RBX (n=176; 109 with MDD and 67 with DYS) or imipramine (IMI; n=171; 109 with MDD and 62 with DYS) for 8 weeks. Patients were stratified by diagnosis and were then randomized to receive treatment with RBX (2 mg bid through the end of the third week) or IMI (25 mg bid from days 1 to 3 and then 25 mg in the morning and 50 mg in the evening from days 4 to 21). After 3 weeks of treatment, the daily doses of active treatment could be increased from 4 to 6 mg in the RBX-treatment group and from 75 to 100 mg in the IMI-treatment group.

The age range of patients in the study in the RBX treatment arm was 56–90 years, with a mean age of 73.80.

At least one treatment-emergent adverse event was reported in 68% (120/176) of the patients in the RBX-treatment group and in 71% (122/171) of the patients in the IMI-treatment group. Twelve serious adverse events were reported, 2 on RBX and 10 on IMI. No deaths were reported on RBX, although 4 were reported on IMI.

The most frequently reported (ie, reported in at least 5% of the patients in any treatment group) adverse events are presented in Table 5.

Table 5.

Study 035: Frequently (>5%) Reported AEs (All Causality) by Treatment Group

Adverse Event	Treatment Group	
	RBX 4–6mg/day N=176	Imipramine N=171
Dry Mouth	39 (22%)	39 (23%)
Constipation	31 (18%)	31 (18%)
Nausea	20 (11%)	17 (10%)
Increased Sweating	16 (9%)	15 (9%)
Headache	11 (6%)	9 (5%)
Insomnia	11 (6%)	5 (3%)
Urinary Tract Infection	6 (3%)	10 (6%)

Source: Study 035 Table 48

Forty-seven patients discontinued the study because of one or more adverse events; 20 (20/176; 11%) were in the RBX-treatment group and 27 (27/171; 16%) were in the IMI-treatment group.

APPENDIX 3

Study 019: Open Dose-Range Finding, Efficacy, Tolerability (and Pharmacokinetics) of RBX in Elderly Patients Suffering From Depressive Disorders

In Study 019, 12 elderly patients, aged over 65 years, who were hospitalized with MDD or DYS received treatment with increasing doses of RBX from 2 to 8 mg (the maximum-allowable daily dose in this population) for 4 weeks. Nine patients received the maximum-allowable daily dose of 8 mg. For one patient, who later was withdrawn from the study because of atrial fibrillation, the maximum daily dose was 4 mg. For 2 additional patients, the maximum daily dose was 6 mg; in these patients, escalation to the 8-mg dose was prevented by the development of tachycardia.

Treatment emergent adverse events, all of which were related to cardiac rhythm disorders, were reported in 4 of 12 (33%) patients. The 4 adverse events were cardiac rhythm-related disorders: severe atrial fibrillation associated with particularly elevated plasma levels of RBX, extrasystolic arrhythmia, tachycardia, and supraventricular tachycardia. From vital sign (heart rate) measurements, tachycardia (>100 beats/min) was the most frequent side effect, being reported in 5 patients (42%). Additionally, 1 report of a newly observed ECG abnormality (left ventricular hypertrophy with occasional ectopic beats) was recorded at the final assessment.

In conclusion, this study suggested that daily RBX doses should not exceed 6 mg in subsequent controlled studies of the efficacy and tolerability of RBX in elderly depressed patients.

Table 6.

Study 019: Adverse Events

Adverse Event	RBX N=12
Tachycardia (HR >100bpm)	5 (42%)
Cardiac Rhythm Disorders	4 (33%)
Tachycardia	1 (8%)
Atrial Fibrillation	1 (8%)
Extrasystolic arrhythmia	1 (8%)
Supraventricular tachycardia	1 (8%)

Source: Study 019 Table 12

APPENDIX 4

Study 034: Multicenter, Multinational Open Study of the Tolerability and Activity of RBX in the Continuation Therapy of Depressive Disorder in Elderly Patients

In Study 034, a total of 160 patients, aged over 65 years, with MDD (n=95) or DYS (n=65) were treated with RBX, beginning with 4 mg daily (2 mg bid) from study days 1 to 14 and continuing either at the same dosage for the remainder of the 6-week run-in phase or increasing to 6 mg (2 and 4 mg doses) or to 8 mg (4 mg bid) daily. One hundred and thirty-nine patients who were responders during the run-in phase were eligible to continue treatment with the same dosage of RBX until relapse occurred or for a maximum period of 1 year. During the long-term phase of the study, 105 completed the long-term phase.

At least one treatment-emergent adverse event was reported in 76% (122/160) of the patients in the RBX group. Twenty-five patients discontinued the study prematurely because of one or more adverse events. Sixteen serious adverse events occurred in 14 patients during the study and 7 (4.3%) patients died. The most frequently reported (ie, reported in at least 5% of the patients in any treatment group) adverse events are presented in Table 4.

Table 7

Study 034: Frequently ($\geq 5\%$) Reported Adverse Events

Adverse Event	RBX N=160
Insomnia	19 (12%)
Nausea	19 (12%)
Headache	16 (10%)
Dry Mouth	14 (9%)
Paraesthesia	9 (6%)
Constipation	9 (6%)
Diarrhoea	9 (6%)
Tachycardia	9 (6%)
Increased Sweating	8 (5%)
Fatigue	8 (5%)

Source: Study 034 Table 6.3.1.2

APPENDIX 5

Study 1001: A Five-Week, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Multicentre Study of [S,S]-reboxetine in Patients with Post Herpetic Neuralgia (PHN) who were Gabapentin (GBP) Treatment Failures.

Study 1001 was a five week, randomised, double-blind, placebo controlled, multi-centre study in 206 subjects with PHN, who were GBP treatment failures. ssRBX was clearly efficacious in the treatment of PHN in subjects who are GBP treatment failures.

The study comprised of three phases; a seven week screening phase which included four weeks of GBP treatment, a five week randomised double-blind treatment period, and a one week follow-up study period.

In total, 22 patients in the ssRBX treatment group and 2 patients in the placebo treatment group withdrew from the study due to treatment emergent adverse events. There were no deaths in the study. Four subjects reported serious adverse events: one subject reported syncope; the second subject had chest pain; one event of overdose of study medication (study site dispensed in error); and one subject had a chest pain, a kidney infection and angina. None of the events were considered related to treatment.

The most frequently reported all causality adverse events were constipation, dizziness, dry mouth, insomnia, nausea and headache. The majority of adverse events had resolved by the end of the study. The number of ongoing events was similar for each treatment group.

Table 8
 Study 1001: Frequently Reported Adverse Events (>5%)

Adverse Event	[S,S]-RBX N=98	Placebo N=108
Constipation	23 (23.5%)	4 (4%)
Dizziness	16 (16%)	2 (2%)
Dry mouth	14 (14%)	2 (2%)
Insomnia	11 (11%)	3 (3%)
Nausea	9 (9%)	4 (4%)
Dysuria	8 (8%)	1 (1%)
Headache	6 (6%)	5 (5%)

Source: Study 1001 Table 13.6.2.3

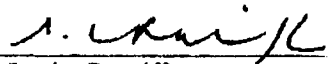
418

126

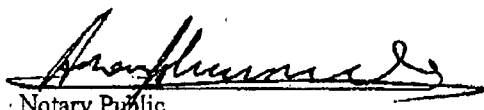
Page 13

And I make this solemn declaration conscientiously believing the same to be true and by virtue of the provisions of the Statutory Declarations Act 1835.

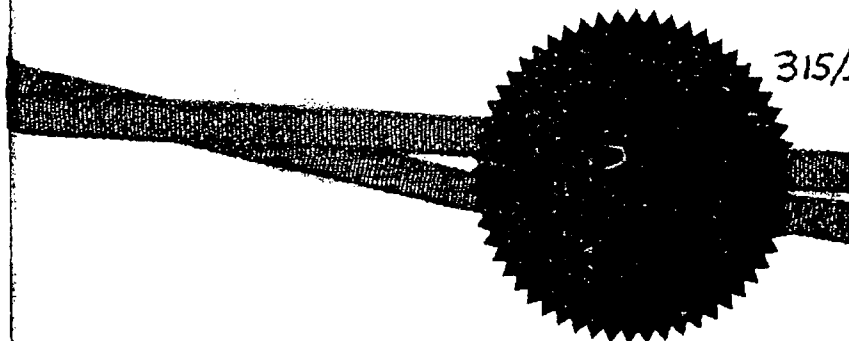
Declared at Sandwich in the county of Kent in England this 23rd day of September, 2005 by


Sian Louise Ratcliffe

before me


Notary Public

Andrew Martin Johnson B.A.
NOTARY PUBLIC
29 St. George's Place
Canterbury
CT1 1UT, England
01227 479479



315/2005.

AZ1

Efectos hemodinámicos de la reboxetina en hombres voluntarios sanos

Antecedentes: La Reboxetina [(R,S)-2[(R,S)- α (2-etoxifenoxi)bencil] morfolina metanosulfonato] es un compuesto racémico que comprende proporciones iguales de enantiómeros *R,R* y *S,S*. Este estudio investigó los efectos hemodinámicos de la reboxetina y el enantiómero *R,R* comparado con un placebo en voluntarios. También se investigó en el estudio la farmacocinética de la reboxetina y sus enantiómeros.

Métodos: Nueve hombres voluntarios sanos recibieron dosis simples de 4 mg de reboxetina, 2 mg del enantiómero *R,R*, y placebo en intervalos semanales. La reboxetina y el enantiómero *R,R* fueron bien tolerados en todos los voluntarios.

Resultados: Se incrementaron los ritmos cardíacos de los pacientes en posiciones supina y de pie después de la administración de la reboxetina en comparación con el enantiómero *R,R* ($P < .05$, excepto el ritmo cardíaco supino a las 6 horas) y el placebo ($P < .05$). La presión sanguínea sistólica y diastólica supina también se incrementó en 3 ± 4 y 1 ± 4 mm Hg, respectivamente, después de la reboxetina en comparación con la administración del enantiómero *R,R* (-2 ± 4 y -4 ± 3 mm Hg) y del placebo (-4 ± 4 y -4 ± 4 mm Hg). Las mediciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica para sujetos mientras estaban de pie no difirieron significativamente entre pacientes. No hubo una diferencia significativa entre la máxima concentración de plasma, el tiempo promedio a la máxima concentración de plasma, la vida media del plasma, o el área bajo la concentración de plasma-curva de tiempo (AUC) del enantiómero *R,R* después de la administración de la reboxetina o del enantiómero *R,R*. La razón de los valores AUC promedio para los enantiómeros *R,R* y *S,S* fue 2.1.

420
428

Conclusión: Estos hallazgos sugieren que el enantiómero S,S es responsable de los efectos hemodinámicos de la reboxetina en humanos. Incrementos en la presión sanguínea supina después de la administración de la reboxetina pueden interpretarse como regresión al valor promedio y no ocasionados por efecto del tratamiento. (*Clin Pharmacol Ther* 1999;66:282-7).

Thierry Denolle, MD, Cinzia Pellizzoni, PhD, M. Gabriella M. Jannuzzo, PhD, e Italo Poggesi, PhD *Rennes, Francia, Milán Italia*

La Reboxetina [(R,S)-2[(R,S)- α (2-etoxifenoxi)bencil] morfolina metanosulfonato] es un nuevo agente antidepresivo que ha mostrado gran fuerza en los modelos farmacológicos clásicos predictivos de efectividad antidepresiva.^{1,2} En ensayos clínicos, la reboxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de la norepinefrina, es efectivo y se tolera bien en el tratamiento a corto y largo plazo de la depresión. La Reboxetina es un compuesto racémico con dos centros quirales. Se sintetiza como una mezcla racémica que comprende proporciones iguales de los enantiómeros R,R(-) y S,S(+).

En estudios preclínicos, el enantiómero S,S fue más fuerte que el enantiómero R,R al inhibir tanto el blefarospasmo inducido por la reserpina y la recaptación de la norepinefrina en ratones (datos en archivo, Pharmacia & Upjohn, Milán, Italia). Se han investigado las propiedades farmacocinéticas de los dos enantiómeros en animales⁶⁻⁸ y se ha encontrado que son cuantitativamente diferentes, con concentraciones del enantiómero R,R mayores que aquellas de la contraparte S,S. También se han investigado las propiedades farmacocinéticas de los enantiómeros de la reboxetina en hombres voluntarios sanos, y la concentración máxima de plasma (C_{max}) y el área bajo los valores de la concentración de plasma-curva de tiempo (AUC) para el enantiómero R,R fueron aproximadamente dos veces mayores a aquellos para el enantiómero S,S. El tiempo promedio para alcanzar el C_{max}

(t_{max}) de aproximadamente 2 horas y la vida promedio del plasma ($t_{1/2}$) de aproximadamente 13 horas no fueron significativamente diferentes para los enantiómeros *R,R* y *S,S*.^{6,9}

El principal objetivo de este estudio fue evaluar la contribución de los enantiómeros de la reboxetina a los efectos hemodinámicos sistémicos observados de manera característica después de la administración del racemato. Esto se ha logrado después de la administración de dosis orales simples de 4 mg de reboxetina, 2 mg del enantiómero *R,R* y placebo a hombres voluntarios sanos. Además, reportamos los parámetros farmacocinéticos del enantiómero *R,R* después de la administración del enantiómero *R,R* y la reboxetina, así como los parámetros del enantiómero *S,S* después de la administración de la reboxetina.

DISCUSION

La terapia antidepresiva está asociada con cambios en los parámetros hemodinámicos con frecuencia ocasionados por la falta de selectividad de los agentes antidepresivos. El bloqueo del receptor muscarínico-colinérgico está asociado con taquicardia de los senos y el bloqueo del receptor adrenérgico α_1 está asociado con hipotensión ortostática, mareo y taquicardia refleja.

Para hacerle frente al asunto de especificidad farmacológica y su unión con los efectos adversos, la reboxetina ha sido ensayada en más de 40 sistemas de receptores diferentes. Al compararse con los demás antidepresivos tricíclicos selectivos noradrenérgicos (v.g., desipramina y nortriptilina), la reboxetina es un poco menos fuerte por la inhibición de la recaptación de la norepinefrina (noradrenalina). Sin embargo, a la reboxetina le falta la capacidad de bloquear la recaptación de la serotonina y la dopamina al compararse con los antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos examinados. A la reboxetina, en contraste con los antidepresivos tricíclicos, le falta afinidad por ambos receptores adrenérgicos y los receptores muscarínico-

colinérgicos. La falta de afinidad en estos sitios sugiere que el perfil del efecto colateral de la reboxetina estará asociado con una baja incidencia de efectos colinérgicos y adrenérgicos.

En un estudio que comparó el efecto de antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina sobre la variabilidad del ritmo cardíaco, los pacientes tratados con 150 mg de doxepina al día o 150 mg de amitriptilina al día por 14 días tuvieron un ritmo cardíaco mayor que los pacientes tratados con 20 mg de paroxetina o 150 mg de fluvoxamina al día durante el mismo período de tiempo ($P < .05$). Igualmente se reportaron cambios significativos en el ritmo del pulso después de 3 semanas de tratamiento con desipramina (hasta 150 mg diarios) y el promedio del ritmo del pulso aumentó en 14 latidos/minuto en comparación con los valores anteriores al tratamiento. En dos estudios adicionales, no se reportó ningún cambio en el ritmo cardíaco después de la administración de amitriptilina o desipramina (25 y 50 mg) o el tratamiento con paroxetina. En este estudio, el incremento en el ritmo cardíaco de pie excedió aquel en el ritmo cardíaco supino. Sin embargo, tanto el ritmo cardíaco supino como el de pie se normalizó dentro de las 24 horas después de la administración de la reboxetina. El incremento en el ritmo cardíaco supino, después de la administración de la reboxetina, es semejante al reportado después de otros tratamientos con antidepresivos. En un estudio a largo plazo (≤ 12 meses) de tratamiento con reboxetina hubo una tendencia hacia un pequeño incremento en el ritmo cardíaco en el grupo con reboxetina (no excediendo 5 latidos por minuto) y hacia disminución de los valores en el grupo con placebo (no excediendo 5 latidos por minuto) con evidencia de taquicardia sostenida.

Las mediciones de la presión sanguínea sistólica y diastólica supina aumentaron significativamente estadísticamente después de la administración de la reboxetina al compararse con aquellas después de la administración del placebo y del enantiómero *R,R*. Sin embargo, estos incrementos no se

consideran clínicamente relevantes. La diferencia en la presión sanguínea del punto de referencia antes de la reboxetina y el placebo confunde la interpretación del cambio en la presión sanguínea después de la administración. El incremento significativo en la presión sanguínea después de la reboxetina (y la disminución no significativa después del placebo) pueden interpretarse como una regresión al valor promedio y no el resultado de un efecto del tratamiento. Los cambios en la presión sanguínea asociados con la reboxetina son diferentes de aquellos observados con el antidepresivo tricíclico imipramina. Roose et al reportaron una alta tasa de hipotensión ortostática severa inducida por la imipramina que requirió que se descontinuara el medicamento en 10 pacientes. Con la excepción de un solo caso de hipotensión ortostática después de la administración de la reboxetina, la presión sanguínea permaneció dentro del rango normal para voluntarios normales sin hipertensión ortostática a través del estudio. Además, la hipotensión ortostática no se predice del perfil farmacológico de la reboxetina.

La falta de efecto clínico de la reboxetina sobre la repolarización ventricular y la conducción de ensayos, según fue confirmado por este estudio, indica que no hay modificación clínica de los parámetros ECG con la administración de la reboxetina. El enantiómero *R,R* está desprovisto de efectos cardiovasculares en concentraciones de plasma clínicamente relevantes y dentro del rango de dosis terapéutica. El ritmo cardíaco después de la administración del enantiómero *R,R* fue semejante a aquel después de la administración del placebo, indicando que el enantiómero *R,R* no tiene efecto positivo sobre la actividad cronotrópica. Además, el enantiómero *R,R* no alteró la presión sanguínea sistólica y diastólica supina o de pie en comparación al placebo. Estos datos, en conjunto con los datos farmacológicos preclínicos, sugieren que el enantiómero *S,S* es responsable de los efectos hemodinámicos, terapéuticos y adversos observados en humanos durante el tratamiento de reboxetina.

La farmacocinética de la reboxetina ha sido reportada previamente en hombres voluntarios sanos. Estos hallazgos de este estudio están de acuerdo con los datos previamente reportados. El C_{max} , $AUC(0-t_2)$, y $AUC(0-\infty)$ del enantiómero *R,R* son aproximadamente el doble de los del enantiómero *S,S* y estos hallazgos confirman que el enantiómero *R,R* es el enantiómero predominante en plasma. La reboxetina y sus enantiómeros tenían un t_{max} de aproximadamente 2 horas, según se reportó previamente.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 4 de agosto de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

Hemodynamic effects of reboxetine in healthy male volunteers

Background: Reboxetine [(R,S)-2[(R,S)- α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl]morpholine methanesulfonate] is a racemic compound that consists of equal proportions of R,R- and S,S-enantiomers. This study investigated the hemodynamic effects of reboxetine and the R,R-enantiomer compared with placebo in volunteers. The pharmacokinetics of reboxetine and its enantiomers were also investigated in the study.

Methods: Nine healthy, male volunteers received single doses of 4 mg reboxetine, 2 mg R,R-enantiomer, and placebo at weekly intervals. Reboxetine and the R,R-enantiomer were well tolerated in all volunteers.

Results: The heart rates of patients in the supine and standing positions were increased after reboxetine administration compared with the R,R-enantiomer ($P < .05$, except supine heart rate at 6 hours) and placebo ($P < .05$). Supine systolic and diastolic blood pressure was also increased by 3 ± 4 and 1 ± 4 mm Hg, respectively, after reboxetine compared with R,R-enantiomer (-2 ± 4 and -4 ± 3 mm Hg) and placebo (-4 ± 4 and -4 ± 4 mm Hg) administration. The systolic and diastolic blood pressure measurements for subjects while standing did not differ significantly among treatments. There was no significant difference between the maximum plasma concentration, mean time to maximum plasma concentration, plasma half-life, or area under the plasma concentration-time curve (AUC) of the R,R-enantiomer after reboxetine or R,R-enantiomer administration. The ratio of the mean AUC values for the R,R- and S,S-enantiomers was 2.1.

Conclusion: These findings suggest that the S,S-enantiomer is responsible for the hemodynamic effects of reboxetine in humans. Increases in supine blood pressure after reboxetine administration may be interpreted as regression to the mean value and not caused by any treatment effect. (Clin Pharmacol Ther 1999;66:282-7.)

Thierry Denolle, MD, Cinzia Pellizzoni, PhD, M. Gabriella Jannuzzo, PhD, and Italo Poggesi, PhD *Rennes, France, and Milan, Italy*

Reboxetine [(R,S)-2[(R,S)- α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl]morpholine methanesulfonate] is a new antidepressant agent that has shown high potency in classic pharmacologic models predictive of antidepressant effectiveness.^{1,2} In clinical trials, reboxetine, a selective norepinephrine reuptake inhibitor, is effective and well tolerated in the short- and long-term treatment of depression.^{3,4} Reboxetine is a racemic compound with two chiral centers. It is synthesized as a racemic mixture that consists of equal proportions of R,R(-) and S,S(+)-enantiomers.⁵

In preclinical studies, the S,S-enantiomer was more potent than the R,R-enantiomer in inhibiting both reserpine-induced blepharospasm and norepinephrine reuptake in mice (data on file, Pharmacia & Upjohn, Milan, Italy). The pharmacokinetic properties of the two enantiomers have been investigated in animals⁶⁻⁸ and found to be quantitatively different, with concentrations of the R,R-enantiomer higher than those of the S,S counterpart. The pharmacokinetic properties of the reboxetine enantiomers have also been investigated in healthy male volunteers, and the maximum plasma concentration (C_{max}) and the area under the plasma concentration-time curve (AUC) values for the R,R-enantiomer were approximately two times higher than those for the S,S-enantiomer. The mean time to reach C_{max} (t_{max}) of approximately 2 hours and the plasma half-life ($t_{1/2}$) of approximately 13 hours were not significantly different for the R,R- and S,S-enantiomers.^{6,9}

The principal aim of this study was to assess the contribution of the enantiomers of reboxetine to the systemic hemodynamic effects typically observed after

From Biotrial Research Centre, Rennes, and Pharmacia & Upjohn SpA, Milan.

Supported by an educational grant from Pharmacia & Upjohn (Milan, Italy).

Received for publication Feb 23, 1999; accepted Sept 21, 1999.

Reprint requests: Thierry Denolle, MD, Biotrial Research Center, Rue Jean-Louis Bertrand, Technopole, Alalante, Villejean, 35000 Rennes, France.

Copyright © 1999 by Mosby, Inc.

0009-9236/99/\$8.00 + 0 13/1/100879

administration of the racemate. This has been accomplished after administration of single oral doses of 4 mg reboxetine, 2 mg *R,R*-enantiomer, and placebo to healthy male volunteers. In addition, we report the pharmacokinetic parameters of the *R,R*-enantiomer after *R,R*-enantiomer and reboxetine administration, as well as the parameters of the *S,S*-enantiomer after the reboxetine administration.

METHODS

Volunteers. Nine healthy male volunteers were enrolled in a single-center, double-blind placebo-controlled study conducted according to a Latin-square design. The volunteers were from 19 to 29 years old (mean $\pm$ SD age, 23 ± 4 years); weight and height were 68.2 ± 10.9 kg and 180.4 ± 9.6 cm, respectively. Each volunteer received 4 mg reboxetine, 2 mg *R,R*-enantiomer, and placebo (each in aqueous solution) as single oral doses at weekly intervals.

Doses were administered after an overnight fast, and on the day of treatment all subjects received standard meals (a light breakfast, a standard lunch, and a standard dinner) 2, 4½, and 10 hours after drug administration, respectively. Subjects were not permitted to consume alcohol during the study. The study was approved by the local ethics committee, and all volunteers gave written informed consent before participation in the study.

Hemodynamic, electrocardiographic, and safety assessments. Baseline clinical and laboratory tests were carried out within 3 weeks of the first dose, and a final evaluation was completed 10 ± 3 days after the final dose. Volunteers were monitored for adverse events throughout the study.

Hemodynamic parameters were recorded throughout the study. Standing blood pressure and heart rate were measured with an automatic monitor (Marquette 7020) connected to a brachial cuff sphygmomanometer and recorded at 30 and 5 minutes before administration and at 30-minute intervals after the dose to 4 hours, and then at hourly intervals from 4 to 8 hours. Supine blood pressure and heart rate were monitored at 60, 50, 40, 30, 15, 10, and 5 minutes before drug administration and at 15-minute intervals after administration to 8 hours (except at 2¼ hours and 4¼ hours).

Twelve-lead electrocardiograms (ECGs) were recorded 10 minutes before and at 4, 6, and 8 hours after each administration. RR, QRS, QT, and QTc intervals were measured. QTc intervals were calculated by Bazett's formula.

Pharmacokinetic assessment. Blood samples (7 mL) were collected in heparinized tubes before each administration and up to 96 hours after each dose (sampling

times: before administration [T0], 30 minutes, and 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 32, 48, 56, 72, 80, and 96 hours). Blood samples were centrifuged immediately and duplicate plasma aliquots were stored at -20°C before assay. Plasma concentrations of reboxetine enantiomers were assayed by an enantiospecific HPLC method with fluorescence detection at 260 and 315 nm (excitation and emission wavelengths, respectively). The basic assay and validation have been described elsewhere.¹⁰ In brief, the diastereoisomers, formed after derivatization with (+)-1-(9 fluorenyl)ethyl chloroformate, were separated by reversed-phase chromatography. The mobile phase consisted of 0.1 mol/L dibasic ammonium phosphate buffer (pH 7.5)–tetrahydrofuran mixture (53.5:46.5 vol/vol). The *R,R*-enantiomer derivative eluted from the column first, followed by the *S,S*-enantiomer derivative. The quantitation limit (lowest standard concentration used in calibration) was 1.1 ng/mL for each enantiomer.

Statistical methods and data analysis. Statistical analysis was made with BMDP software (Statistical Software, Inc, Los Angeles, Calif) and SAS 6.08 software (SAS Institute, Cary, NC). Results were expressed as mean $\pm$ SD, and $P < .05$ was considered to be statistically significant. The basal value (T0) for all supine parameters (heart rate and systolic and diastolic blood pressure) was calculated as the mean of the three measurements taken before administration (T – 15 minutes, T – 10 minutes, and T – 5 minutes). For standing parameters, the basal value was the mean of the values for T – 30 minutes and T – 15 minutes. Homogeneity of the baseline parameters for each treatment was assessed by use of a three-way ANOVA (subject, period, and treatment) with raw data at T0; if heterogeneity was observed the statistical analysis was performed on the data transformed as difference compared with baseline. Comparisons between treatment (T0 to T + 8 hours) were assessed with a four-way ANOVA (subject, period, treatment, and hour) for repeated measures. When treatment $\times$ hour interactions were found to be significant, analyses at each hour were carried out with a three-way ANOVA (subject, period, and treatment). If the treatment effect was assessed as significant, multiple comparisons of means were performed with use of the Newman-Keuls procedure.

Plasma pharmacokinetics of *R,R*- and *S,S*-enantiomer and reboxetine were determined by noncompartmental methods with use of Siphar software (Simed SA, Créteil, France). The concentrations of reboxetine and its enantiomers are expressed in terms of free base. Individual plasma concentrations of reboxetine were calculated by addition of the concentration of the two enantiomers at

Table I. Mean $\pm$ SD supine and standing heart rate between 0 hours and 24 hours after administration

	0 Hours	1 Hour	2 Hours	3 Hours	4 Hours	5 Hours	6 Hours
<i>Supine heart rate (beats/min)</i>							
Reboxetine (4 mg)	56 $\pm$ 8	64 $\pm$ 13	68 $\pm$ 13*	71 $\pm$ 10*	69 $\pm$ 8*	72 $\pm$ 10	69 $\pm$ 9*
<i>R,R</i> -Enantiomer (2 mg)	58 $\pm$ 9	57 $\pm$ 7	58 $\pm$ 10	61 $\pm$ 5	61 $\pm$ 7	67 $\pm$ 12	62 $\pm$ 11
Placebo	56 $\pm$ 9	57 $\pm$ 9	59 $\pm$ 8	59 $\pm$ 7	63 $\pm$ 6	65 $\pm$ 9	62 $\pm$ 8
<i>Standing heart rate (beats/min)</i>							
Reboxetine (4 mg)	78 $\pm$ 18	89 $\pm$ 22†	95 $\pm$ 21*	97 $\pm$ 22*	100 $\pm$ 19*	103 $\pm$ 21*	101 $\pm$ 21*
<i>R,R</i> -Enantiomer (2 mg)	80 $\pm$ 18	78 $\pm$ 17	80 $\pm$ 17	83 $\pm$ 13	84 $\pm$ 12	85 $\pm$ 15	87 $\pm$ 19
Placebo	76 $\pm$ 12	75 $\pm$ 14	74 $\pm$ 16	79 $\pm$ 15	83 $\pm$ 10	82 $\pm$ 14	83 $\pm$ 14

* $P < .05$ versus *R,R*-enantiomer and placebo by Newman-Keuls procedure.† $P < .05$ versus placebo only by Newman-Keuls procedure.Table II. Summary of pharmacokinetic data (mean $\pm$ SD) of reboxetine and the *R,R*- and *S,S*-enantiomers after reboxetine or *R,R*-enantiomer administration in nine healthy male volunteers

Compound administered	Compound assayed	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC(0- t_L) (ng $\cdot$ h/mL)	AUC(0- ∞) (ng $\cdot$ h/mL)	AUMC/AUC ratio (h)
Reboxetine	Reboxetine	109 $\pm$ 34	1.9 $\pm$ 1.1	14.9 $\pm$ 3.3	1667 $\pm$ 466	1765 $\pm$ 477	19.8 $\pm$ 2.6
Reboxetine	<i>R,R</i> -Enantiomer	77 $\pm$ 23	1.8 $\pm$ 1.0	14.3 $\pm$ 2.6	1146 $\pm$ 298	1202 $\pm$ 299	19.0 $\pm$ 1.9
Reboxetine	<i>S,S</i> -Enantiomer	35 $\pm$ 14	2.3 $\pm$ 0.8	15.1 $\pm$ 4.6	516 $\pm$ 202	572 $\pm$ 216	21.7 $\pm$ 6.1
<i>R,R</i> -Enantiomer	<i>R,R</i> -Enantiomer	75 $\pm$ 13	1.4 $\pm$ 0.7	13.8 $\pm$ 3.3	1322 $\pm$ 334	1364 $\pm$ 321	19.8 $\pm$ 4.0

 C_{max} , Maximum plasma concentration; t_{max} , time to reach C_{max} ; $t_{1/2}$, plasma half-life; AUC(0- t_L), area under the plasma concentration-time curve from the first to the last detectable concentration; AUC(0- ∞), AUC extrapolated to infinity; AUMC, area under the moment curve.

each sample time after reboxetine administration. For both reboxetine and its enantiomers, the C_{max} and t_{max} were estimated from the raw data points obtained from each volunteer. The AUC(0- t_L) was calculated with use of the linear trapezoidal rule from the first to the last detectable concentration [$C(t_L)$] at time t_L . The AUC was extrapolated to infinity [AUC(0- ∞)], assuming mono-exponential decay. The $t_{1/2}$ was calculated from linear regression of the natural logarithm of the terminal portion of the drug concentration-time curve.

Plasma concentrations below the limit of detection were considered to be zero for the calculation of mean concentration values. Differences in pharmacokinetic parameters [t_{max} , C_{max} , AUC(0- t_L), AUC(0- ∞), and $t_{1/2}$] of the *R,R*-enantiomer after administration of the *R,R*-enantiomer and reboxetine were tested by use of the nonparametric Wilcoxon signed-rank test and ANOVA.

RESULTS

All nine volunteers completed the study. Reboxetine (4 mg) and *R,R*-enantiomer (2 mg) were well tolerated by all volunteers throughout the study. No serious adverse events were observed during the study. Symptoms of orthostatic hypotension were the most commonly reported adverse events, and these were reported

after administration of reboxetine ($n = 1$), *R,R*-enantiomer ($n = 4$), and placebo ($n = 3$). The majority of these symptoms occurred after drug administration and before the first meal ($T0 + 2\frac{1}{2}$ hours) and were frequently attributed to fasting by the patients. No changes in routine laboratory test results were observed throughout the study.

Supine and standing heart rate measurements at baseline were 50 to 80 beats/min (61 ± 11 beats/min) and 60-96 beats/min (73 ± 14 beats/min), respectively. Supine systolic and diastolic blood pressure measurements ranged from 104 to 136 mm Hg (119 ± 9 mm Hg) and from 64 to 79 mm Hg (72 ± 5 mm Hg). Standing systolic and diastolic blood pressure measurements ranged from 108 to 140 mm Hg (128 ± 10 mm Hg) and from 70 to 86 mm Hg (78 ± 6 mm Hg). Increases in heart rate were recorded for both the supine and standing positions after reboxetine administration compared with *R,R*-enantiomer and placebo (Table I). Analysis for treatment $\times$ hour interaction ($P < .001$) showed a significant effect of the three treatments that changed according to time. Heart rate increased 1 to 1½ hours after administration and lasted until 7 to 8 hours, with a peak at 3 to 4 hours for the supine position and 3 to 8 hours for the standing position. The treatment $\times$ time

7 Hours	8 Hours	12 Hours	24 Hours
65 ± 9	65 ± 8	64 ± 8	68 ± 8
59 ± 9	61 ± 11	61 ± 10	64 ± 9
62 ± 9	61 ± 7	61 ± 6	67 ± 9
101 ± 21†	103 ± 21*	91 ± 8	89 ± 8
92 ± 16	87 ± 12	80 ± 20	85 ± 8
80 ± 12	81 ± 14	77 ± 16	84 ± 17

analysis showed that significantly higher supine and standing heart rates were observed between T + 1 hours and T + 8 hours for reboxetine administration compared with the *R,R*-enantiomer and the placebo administration, whereas there was no significant difference in heart rate after *R,R*-enantiomer and placebo administration (Table I). Supine and standing heart rate measurements showed no significant difference between treatments at 12 and 24 hours after administration.

A heterogeneity was observed between the baseline values of supine systolic and diastolic blood pressure between the groups. In the reboxetine group, the baseline systolic blood pressure was 113 ± 8 mm Hg compared with 117 ± 7 mm Hg in the placebo group ($P < .05$). In addition, baseline diastolic blood pressure was significantly lower in the reboxetine group (63 ± 5 mm Hg) compared with both the *R,R*-enantiomer and placebo (66 ± 5 and 67 ± 5 mm Hg, respectively; $P < .05$). There was an increase in systolic and diastolic blood pressure in subjects in the supine position after reboxetine administration compared with a decrease observed with either *R,R*-enantiomer or placebo ($P < .01$, all time points combined). Systolic and diastolic blood pressure measurements after administration of the *R,R*-enantiomer were not significantly different within themselves. There was no significant difference in either systolic or diastolic blood pressure in subjects in the standing position after any of the three treatments.

Baseline electrocardiograph (ECG) heart rate values (50 to 79 beats/min; 60 ± 10 beats/min) were in agreement with those obtained during the recording of the hemodynamic data (50 to 80 beats/min; 61 ± 11 beats/min). In addition to ECG heart rate, PR, QRS, QT, and QTc intervals were determined at baseline. The PR interval ranged from 132 to 192 ms (162 ± 27 ms), and the QRS interval ranged from 84 to 112 ms (94 ± 10 ms). The QT and QTc intervals were 352 to 424 ms (400 ± 27 ms) and 370 to 420 ms (393 ± 15 ms), respec-

tively. After reboxetine treatment, heart rate was increased (62 ± 8 beats/min) compared with placebo administration (57 ± 6 beats/min). However, after *R,R*-enantiomer administration, heart rate (58 ± 7 beats/min) was not significantly different from either reboxetine or placebo administration. The QTc interval deviation was significantly greater after reboxetine administration compared with either *R,R*-enantiomer or placebo. The QTc increase for reboxetine was only 7 to 8 ms, all hours combined, compared with the two treatments, which was not clinically relevant. Other ECG parameters (P, QRS, and QT intervals) showed no between-treatment differences. These results confirm the absence of reboxetine and *R,R*-enantiomer modification on ventricular repolarization and atrial conduction.

A summary of the pharmacokinetic data of reboxetine, the *R,R*-enantiomer, and the *S,S*-enantiomer is shown in Table II. There were no statistically significant differences between the C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$, or AUC of the *R,R*-enantiomer after reboxetine or *R,R*-enantiomer administration. Substantial differences in C_{max} and AUC values ($P < .05$) were observed for the *R,R*- and *S,S*-enantiomer after reboxetine administration [for the *R,R*- and *S,S*-enantiomers, respectively: C_{max} , 77 ± 23 versus 35 ± 14 ng/mL; AUC(0- t_2), 1146 ± 298 versus 516 ± 202 ng · h/mL; AUC(0- ∞), 1202 ± 299 versus 572 ± 216 ng · h/mL].

DISCUSSION

Antidepressant therapy is associated with changes in hemodynamic parameters often caused by the lack of selectivity of antidepressive agents. Muscarinic-cholinergic receptor blockade is associated with sinus tachycardia and α_1 -adrenergic receptor blockade is associated with orthostatic hypotension, dizziness, and reflex tachycardia.

To address the issue of pharmacologic specificity and its link to adverse effects, reboxetine has been tested in more than 40 different receptor systems. When compared with the more noradrenergic selective tricyclic antidepressants (eg, desipramine and nortriptyline), reboxetine is slightly less potent for norepinephrine (noradrenaline) reuptake inhibition. However, reboxetine lacks the ability to block the reuptake of serotonin and dopamine compared with tricyclic antidepressants and other antidepressants tested.¹¹ Reboxetine, in contrast to most tricyclic antidepressants, lacks affinity for both adrenergic receptors and muscarinic-cholinergic receptors. The lack of affinity at these sites suggests that the side-effect profile of reboxetine will be associated with a low incidence of cholinergic and adrenergic effects.

In one study that compared the effect of tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors on heart rate variability, patients treated with either 150 mg/day doxepin or 150 mg/day amitriptyline for 14 days had significantly higher heart rates than patients treated with either 20 mg/day paroxetine or 150 mg/day fluvoxamine for the same length of time ($P < .05$).¹² Significant changes in pulse rate were also reported after 3 weeks of treatment with desipramine (up to 150 mg/day) and mean pulse rate increased by 14 beats/min compared with pretreatment values.¹³ In two additional studies, no change in heart rate was reported after amitriptyline or desipramine administration (25 and 50 mg)¹⁴ or paroxetine treatment.¹⁵ In the present study, the increase in standing heart rate exceeded that in supine heart rate. However, both the supine and standing heart rate normalized within 24 hours after reboxetine administration. The increase in supine heart rate, after reboxetine administration, is similar to that reported after other antidepressant treatments.^{12,13,16} In a long-term study (≤ 12 months) of reboxetine treatment there was a trend toward a small increase in heart rate in the reboxetine group (not exceeding 5 beats/min) and toward decreased values in the placebo group (not exceeding 5 beats/min), with no evidence of sustained tachycardia.⁴

Supine systolic and diastolic blood pressure measurements were statistically significantly increased after administration of reboxetine compared with those after administration of placebo and *R,R*-enantiomer. However, these increases are not considered to be clinically relevant. The difference in baseline blood pressure before reboxetine and placebo confound the interpretation of the change in blood pressure after administration. The significant increase in blood pressure after reboxetine (and the nonsignificant decrease after placebo) might be interpreted as a regression to the mean value and not the result of any treatment effect. The changes in blood pressure associated with reboxetine are different from those observed with the tricyclic antidepressant imipramine.¹⁷ Roose et al¹⁷ reported a high rate of severe orthostatic hypotension induced by imipramine that required discontinuation of the drug in five of 10 patients. With the exception of the single case of orthostatic hypertension after reboxetine administration, blood pressure remained within the normal range for normal volunteers without orthostatic hypertension throughout the study. Moreover, orthostatic hypotension is not predicted from the pharmacologic profile of reboxetine.

The lack of clinical effect of reboxetine on ventricular repolarization and trial conduction, as confirmed by this study, indicates that there is no clinical modification of ECG parameters with reboxetine administration.

The *R,R*-enantiomer is devoid of cardiovascular effects at clinically relevant plasma concentrations and within the therapeutic dose range. Heart rate after *R,R*-enantiomer administration was similar to that after the administration of placebo, indicating that the *R,R*-enantiomer has no positive effect on chronotropic activity. In addition, the *R,R*-enantiomer did not alter supine or standing systolic or diastolic blood pressure compared with placebo. These data, in conjunction with the pre-clinical pharmacologic data,^{6-9,11} suggest that the *S,S*-enantiomer is responsible for the hemodynamic, therapeutic, and adverse effects observed in humans during reboxetine treatment.

The pharmacokinetics of reboxetine have been reported previously in healthy male volunteers.^{9,18,19} The findings of this study are in good agreement with the previously reported data. The C_{max} , $AUC(0-t_L)$, and $AUC(0-\infty)$ of the *R,R*-enantiomer are approximately twice that of the *S,S*-enantiomer, and these findings confirm that the *R,R*-enantiomer is the predominant enantiomer in plasma. Reboxetine and its enantiomers had a t_{max} of approximately 2 hours, as reported previously.¹⁸

References

1. Melloni P, Carniel G, Della Torre A, Bonsignori A, Buonomici M, Pozzi O, et al. Potential antidepressant agents, α -aryloxy-benzyl derivatives of ethanolamine and morpholine. *Eur J Med Chem Clin Ther* 1984;19:235-42.
2. Riva M, Brunello N, Rovescalli AC, Galimberti R, Carfagna N, Carminati P, et al. Effect of reboxetine, a new antidepressant drug, on the central noradrenergic system: behavioral and biochemical studies. *J Drug Dev* 1989;1:243-53.
3. Montgomery SA. Reboxetine: additional benefits to the depressed patient. *J Psychopharmacol* 1997;11(suppl):S9-15.
4. Mucci M. Reboxetine: a review of antidepressant tolerability. *J Psychopharmacol* 1997;11(suppl):S33-7.
5. Melloni P, Della Torre A, Lazzari E, Mazzini G, Meroni M. Configurational studies on 2-[(α -(2-ethoxyphenoxy)benzyl)morpholine] FCE 20124. *Tetrahedron* 1985;41:1393-9.
6. Dostert P, Strolin Benedetti M, Poggesi I. Review of the pharmacokinetics and metabolism of reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997;7(suppl 1):S23-35.
7. Strolin Benedetti M, Frigerio E, Tocchetti P, Brianeschi G, Castelli MG, Pellizzoni C, et al. Stereoselective and species-dependent kinetics of reboxetine in mouse and rat. *Chirality* 1995;7:285-9.
8. Frigerio E, Benecchi A, Brianeschi G, Pellizzoni C, Poggesi I, Strolin Benedetti M, et al. Pharmacokinetics of reboxetine enantiomers in the dog. *Chirality* 1997;9:303-6.
9. Strolin Benedetti M, Pellizzoni C, Poggesi I, Dostert P, Dubini A, Bosc M, et al. Pharmacokinetics of reboxetine enantiomers in healthy volunteers [abstract P13.21.17].

- XIIth International Congress of Pharmacology, Montreal, Quebec, July 24-30, 1994.
10. Frigerio E, Pianezzola E, Strolin Benedetti M. Sensitive procedure for the determination of reboxetine enantiomers in human plasma by reverse-phase high-performance liquid chromatography with fluorimetric detection after chiral derivatization with (+)-1-(9-fluorenyl)ethyl chloroformate. *J Chromatogr* 1994;A660:351-8.
 11. Wong EHF, Graveel CR, Kagey ML, Cafagna N, Smith MW. Pharmacological-selectivity of reboxetine: a selective noradrenaline reuptake inhibitor (NARI). Presented at the meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawaii, December 8-12, 1997.
 12. Rechlin T. The effect of amitriptyline, doxepin, fluvoxamine and paroxetine treatment on heart rate variability. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:392-5.
 13. Rudorfer MV, Young RC. Anticholinergic effects and plasma desipramine levels. *Clin Pharmacol Ther* 1980;28:703-6.
 14. Szabádi E, Gaszner P, Bradshaw CM. The peripheral anticholinergic activity of tricyclic antidepressants: comparison of amitriptyline and desipramine in human volunteers. *Br J Psychiatry* 1980;137:433-9.
 15. Warrington SJ, Lewis Y. Cardiovascular effects of antidepressants: studies of paroxetine in healthy men and depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (suppl 4):59-64.
 16. Hamilton MJ, Smith PR, Peck AW. Effects of bupropion, nomifensine and dexamphetamine on performance, subjective feelings, autonomic variables and electroencephalogram in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1983;15:367-74.
 17. Roose SP, Glassman AH, Giardina EGV, Johnson LL, Walsh BT, Bigger JT. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:247-51.
 18. Edwards DMF, Pellizzoni C, Breuel HP, Berardi A, Castelli MG, Frigerio E, et al. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers: single oral doses, linearity and plasma protein binding. *Biopharm Drug Dispos* 1995;16:443-60.
 19. Pellizzoni C, Poggesi I, Jørgensen NP, Edwards DMF, Paus E, Strolin Benedetti M. Pharmacokinetics of reboxetine in healthy volunteers: single against repeated oral doses and lack of enzymatic alterations. *Biopharm Drug Dispos* 1996;17:623-33.

431 375
375
SIN FECHA

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Respuesta al Recurso de reposición

Radicación N° 00-49691

Clasificación Internacional Patentes: A61K 31/535, 31/075

Estudiada nuevamente la presente solicitud, ahora junto con el memorial del recurso de reposición se conceptúa:

Documentos estudiados:

- ✓ Capitulo descriptivo folios 291 a 334 y 341 a 354;
- ✓ Capitulo reivindicatorio modificado nuevamente modificado, folios 370 a 372;
- ✓ 1° examen de forma, folios 53 a 54;
- ✓ Solicitudes de las cual se reivindica prioridad, junto con las traducciones, folios 59 a 287;
- ✓ Respuesta al 1° examen de forma, folio 57;
- ✓ 2° examen de forma, folio 394.
- ✓ Solicitud para realizar el examen de patentabilidad, folios 396 a 397.
- ✓ Examen de patentabilidad, folios 403 a 419
- ✓ Respuesta al examen de patentabilidad, folios 422 a 444.
- ✓ Respuesta al examen de patentabilidad, 363 a 372.
- ✓ Examen de fondo definitivo, 373 a 376;
- ✓ Memorial del recurso, folios 386 a 438.

ARGUMENTO DEL SEÑOR MEMORIALISTA:

“ NOVEDAD DE LA INVENCION

Se ha objetado la novedad de la solicitud tomando como anterioridades relevantes para ello los documentos GB 2167407 (D1), GB 2014981 (D2), WO 9915163 (D3), WO 9915176 (D4) Y WO 9915177 (D5).

En efecto, el documento GB 2167407 (D1) soluciona el problema de desórdenes del sistema nervioso central, en particular como anti-depresivo y en el tratamiento de desórdenes del sueño.

En vista de los problemas asociados con los desordenes del sistema nervioso central, particularmente la depresión, los autores del documento GB 2014981 (D2), solucionan dicho problema con el uso de la reboxetina racémica como tratamiento para dicho desorden.

Por su parte, el documento WO 9915163 (D3), está dirigido al uso de inhibidores de recaptación de la norepinefrina, incluyendo la reboxetina, en el tratamiento de desórdenes de la conducta. De esta manera, el documento D3, no menciona específicamente el enantiómero (5,5).

El documento WO 9915176 (D4) revela el uso de inhibidores de la recaptación de la serotonina, incluyendo la reboxetina, en el tratamiento del desorden de retador oposicional; donde tampoco se menciona aquí específica mente el enantiómero (5,5).

Finalmente, el documento WO 9915177 (D5) revela el uso de reboxetina en el tratamiento de ADHD, sin embargo, éste documento no menciona específica mente el enantiómero (5,5), ni sugiere que dicha molécula puede ser útil en el tratamiento de sintomatologías que requieran la inhibición de recaptación de norepinefrina.

De acuerdo a lo anterior, es claro que ninguno de los documentos citados por ese despacho es relevante para afectar la novedad de la materia objeto de la presente invención, ya que como se anotó, ninguno de estos documentos describe, revela o enseña

2

y mucho menos sugiere que la (5,5)-reboxetina presente un efecto mejorado frente a la inhibición de la recaptación de norepinefrina.

Con el fin de entender claramente la diferencia entre las enseñanzas de los documentos citados (D1-DS) y las enseñanzas de la presente solicitud, es necesario considerar que muchos tipos de trastornos de depresión mental, de comportamiento y neurológicos, se originan a partir de disturbios en circuitos del cerebro que transmiten señales usando ciertos neurotransmisores monoamina, que incluyen: Norepinefrina, Serotonina y Dopamina. De ésta manera, niveles menores de lo normal de norepinefrina se asocian con varios síntomas, incluyendo falta de energía, falta de motivación e interés.

en la vida, por ende, un nivel normal de norepinefrina es esencial para mantener el empuje y la capacidad de gratificación.

Por ejemplo, la reboxetina aumenta la concentración de norepinefrina fisiológicamente activa al prevenir la recaptación de norepinefrina. Igualmente se ha demostrado que la reboxetina tiene una actividad que es similar a la fluxetina, imipramina y desipramina, que son antidepresivos comúnmente recetados tanto en pacientes adultos como de edad avanzada.

Es necesario señalar que químicamente la reboxetina tiene dos centros quirales y por lo tanto existen cuatro estereoisómeros posibles: (R,R), (5,5), (R,5), (5,R), corrientemente la reboxetina está disponible comercialmente solo como una mezcla racémica de enantiómeros (R,R) y (5,5) en relación 1: 1 que puede resultar en efectos no deseados asociados con interacciones entre droga y droga y en otros efectos no deseados como por ejemplo vértigo, insomnio, aturdimiento, cambios en la presión sanguínea, sudores, disturbios gastrointestinales, disfunción sexual en los varones, taquicardia y retención urinaria. Por lo tanto, existe una necesidad por un inhibidor de la recaptación de norepinefrina altamente selectivo, específico y potente, así como composiciones farmacéuticas que lo contengan.

Con todo esto, ahora es aún más claro que los documentos citados se refieren a composiciones ANTIDREPRESIVAS mientras que la presente solicitud está dirigida como INHIBIDOR DE LA RECAPTACIÓN DE NOREPINEFRINA en el tratamiento de dolor crónico, incontinencia, fibromalgia y otros desordenes somatomorfos.”

RESPUESTA TÉCNICA

Para demostrar nuevamente porque fue negada la presente solicitud, lo primero que se debe observar es, cual materia se reclama como nueva e inventiva, si realmente las anterioridades comprenden la materia reclamada y como encajan los argumentos del señor memorialista. Observando

objetivamente la materia que realmente se reclama como propiedad exclusiva, o sea, nueva e inventiva en las reivindicaciones de la solicitud y compararlas contra todo lo enseñado en las anterioridades veamos:

Dado que el objeto principal de la solicitud es "métodos de tratamiento que comprenden la administración de un compuesto, tal como la (S,S)reboxetina a un individuo..."

Ahora veamos después de modificado el capítulo reivindicatorio en dos ocasiones, para pretender presentar un método de tratamiento en términos de "composición farmacéutica", veamos como quedo finalmente en los folios 370 a 372:

"Una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste de dolor crónico, incontinencia, cefaleas propias de la migraña, fibromialgia y otros desordenes somatoformes, neuropatía periférica y síndrome de fatiga crónica, la cual comprende una (S,S)-reboxetina óptimamente pura o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, estando dicho compuesto sustancialmente libre de (R,R)-reboxetina."

En primer lugar veamos cual es la composición y la claridad respecto a la materia que se reclama como nueva e inventiva.

Vemos que es una reivindicación se en cabeza como una composición, y se pretende caracterizar por el efecto terapéutico, lo se hace para recargar de texto innecesario, porque para cualquier iniciado en patentes debe conocer que cualquier **"composición se caracteriza técnicamente por sus elementos constitutivos particulares y en proporciones específicas"**

Las reivindicaciones deben definir todas las características técnicas esenciales de la invención las cuales definen a la invención y la hacen o pudieran hacerla distintiva del estado de la técnica. Estas características esenciales definen la solución al problema técnico que intenta resolver la invención.

La parte caracterizante define las características que en combinación con el encabezado se desean proteger, es decir, las **características técnicas que la invención añade al estado de la técnica.**

No se toma en cuenta como característica técnica de la invención, para efectos del examen, la inclusión de términos relativos a aspectos no

técnicos, como por ejemplo enfermedades a tratar, dado que el resultado o fin a alcanzar de la invención no es una característica esencial a estos efectos. Sin perjuicio de ello, la inclusión de elementos no técnicos pudieran afectar la claridad de la reivindicación.

Recordando lo anterior observemos que lo que realmente se reclama es la molécula de **(S,S)-reboxetina**, porque como "composición" no comprende ningún otro elemento constitutivo.

Para empezar el análisis sobre la patentabilidad de la materia que realmente reclama como nueva e inventiva:

-En primer lugar se reclama una composición cuya única característica es que comprende ahora, sólo (S,S) reboxetina, ya en el capítulo reivindicatorio original era la mezcla racémica (folio 43) . Lo que nos conduce nuevamente a que el interés es solamente la molécula conocida de reboxetina.

-En segundo lugar esa forma de reivindicación de la "composición" su novedad esta ligada únicamente a la novedad del principio activo. Dado que el objeto de la reivindicación no es nuevo "per se" (composición que comprende compuesto conocido reboxetina), ya que se refiere a composición, convencional o de analogía a los conocida en el estado de la técnica, su patentabilidad está conectada, al de la reboxetina.

-En tercer lugar se llena el texto de la reivindicación de un tratamiento terapéutico, que no es una característica técnica de la composición, para restarle claridad y reclamar soterradamente la molécula conocida.

-En cuarto lugar los términos "sustancialmente libre", son términos relativos con miras a confundir respecto a que realmente es una mezcla racémica.

-En quinto lugar, tal como esta reivindicado lo que se reclama es la molécula de reboxetina, ya que no existe una composición farmacéutica como tal técnicamente definida.

-En sexto lugar, se reclama es el uso tácito del principio activo reboxetina, en cualquier medicamento, o sea, llegamos nueva a que se reclama es la propiedad sobre la molécula.

Entonces así las cosas claras, sin perder de vista que el interés real de la y lo que reclama la presente solicitud es la molécula; comparemos las anterioridades para observar si realmente, en las anterioridades se conocía la **reboxetina**.

432

Evaluando la novedad de acuerdo con El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina dispone que: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica”*.

Ya teniendo claro lo que la presente solicitud reclama como nuevo he inventivo que es la reboxetina, o “composiciones que comprendan reboxetina” pasemos ahora si al análisis de la novedad.

Item	Documento	Fecha de publicación	Titulo
D1	GB2167407	29-may-1986	Enantiomers of phenoxy derivatives of benzyl morpholine and salts therof
D2	GB2014981	05-sep-1979	Substituted propanolamine and morpholine derivatives
D3	WO9915163	01-abr-1999	Treatment of conduct disorders
D4	WO9915176	01-abr-1999	Treatment of oppositional defiant disorder
D5	WO9915177	01-abr-1999	Treatment of atención-deficit/hyperactivity disorder

-La anterioridad D1 (GB2167407 Enantiomers of phenoxy derivatives of benzyl morpholine and salts therof) enseña específicamente la mezcla racemica y además todos los enantiomeros de la reboxetina, (folio 313, 318 y las reivindicaciones), y además específicamente esta descrito, que la dosis apropiada de para la administración oral en humanos del compuesto de la invención es preferiblemente de 0,5 a 10mg por dosis dos veces al día, que comprenden el enantiomero (2S,3S) del compuesto de fórmula (II) y un diluyente farmacéuticamente aceptable. También en los ejemplos están establecidas composiciones específicas con el enantiomero (S,S) de reboxetina.

Pero en el memorial del recurso no se referencia alguna a la comparación de la “materia que se reclama como nueva e inventiva la reboxetina y sus enantiomeros”, que tal como consta en las anterioridades sí se conocía en el estado de la técnica y la pretensión de las reivindicaciones es la propiedad sobre la molécula de reboxetina y en ultimo lugar sobre uno de sus enantioneros conocido en esta anterioridad.

-La anterioridad D2 (GB2014981) se enseña los métodos de obtención de la reboxetina, donde describen explícitamente los enantiómeros, de la reboxetina y donde específicamente se encuentra el enantiómero (S,S) de reboxetina, (folio 327), lo que demuestra que el compuesto sobre el cual pretende propiedad exclusiva la presente solicitud no es nuevo, como tampoco sus sales farmacéuticamente aceptables, el uso específico y tácito tampoco es nuevo al igual que sus enantiómeros y las composiciones que comprenden reboxetina, lo que demuestra en primer lugar que no es la primera vez que se sabe, que la reboxetina posee enantiómeros, como tampoco es la primera vez que se prepara composiciones farmacéuticas con los enantiómeros de reboxetina, por lo tanto lo reclamado en la solicitud en estudio materia del estado de la técnica.

Nuevamente observamos que los argumentos presentados en el memorial del recurso no contienen ningún elemento técnico, que nos conduzca a desvirtuar que la reboxetina como sus enantiómeros no se conocía, que en la presente solicitud fue realmente por donde primera se conocieron. Por el contrario se sabe que se conocía la reboxetina y se pretende desviar la atención sobre materia no técnica y además que no se reclama como propiedad exclusiva.

-Ahora tomemos finalmente las anterioridades D3 en los folios (336, 342 y dosis 339); D4 en los folios (346, 351, 352), D5 en los folios (355, 356), donde en primer lugar se tiene perfectamente definido que tiene enantiómeros, que no es la primera vez que se conocen los enantiómeros de la reboxetina, tampoco es la primera vez que se usa en métodos terapéuticos donde se usan como inhibidores altamente selectivos de la recaptación de la norepinefrina y el método terapéutico donde se usa composiciones farmacéuticas que comprenden reboxetina como ingrediente activo, tal como se muestra comprende el mismo procedimiento terapéutico, con la misma composición que se reclama como nueva en la solicitud en estudio.

En primer lugar se puede establecer respecto a la materia sobre la cual se pretende la propiedad que es la reboxetina y como argumento para basar la novedad se cambió el capítulo reivindicatorio a "(S,S)reboxetina sustancialmente libre de (R,R)", ya se conocía los enantiómeros de la reboxetina; en segundo lugar ya se conocían las composiciones que comprendan los enantiómeros; en tercer lugar no es la primera vez que se usaban en preparaciones farmacéuticas.

Por lo tanto no es nuevo ni inventivo lo que se reclama en la presente solicitud. Además de debe tener muy claro que lo que se reclama soterradamente en la presente solicitud es la reboxetina. Por lo tanto queda claramente establecido que lo reclamado en la solicitud en estudio no es nuevo.

ARGUMENTO DEL SEÑOR MEMORIALISTA

"NIVEL INVENTIVO DE LA INVENCION

Adicionalmente, como soporte para demostrar el nivel inventivo de la presente invención, se hace referencia a la declaración de la Dra. Ratcliffe, la cual fue hecha para aportar en el Expediente número 00941659.5 de la Oficina Europea de Patentes, la cual corresponde a la solicitud denegada por ese Despacho, en la que se revelan detalles de

una revisión cualitativa, llevada a cabo por ella en datos clínicos relevantes, que ha mostrado un inesperado potencial beneficio/diferencia entre (S,S)-reboxetina en el tratamiento de personas con dolor crónico, comparado con la mezcla comercial de reboxetina (EDRONAX®), que es un antidepresivo.

La Dra. Sian Louise Ratcliffe, tiene un grado en Filosofía y Farmacología de la Universidad de Southampton y posee un PhD en farmacología de la Universidad de Cambridge. Después de esto, la Dra. Ratcliffe ha ocupado cargos académicos y de investigación post-doctorales en el departamento de Farmacología de la Universidad de Cambridge, también ha sido catedrática y examinadora principal de farmacología y rectora.

de estudios pre-clínicos en la escuela internacional de medicina Kigezi en el campus de Cambridge. Se ha desempeñado como líder de la sub-misión clínica global, líder del proyecto de regulaciones y líder de seguridad global de Pfizer.

Actualmente se desempeña como líder de manejo de riesgos de seguridad en el departamento de manejo de riesgos de seguridad, y tiene bajo su responsabilidad la coordinación del desarrollo de estrategias y planes de manejo de riesgo en el área de Neurociencia de Pfizer.

La Dra. Ratcliffe considera que la (S,S)-reboxetina está asociada con una inesperada disminución de la taquicardia como efecto secundario en pacientes con dolor crónico con neuralgia pos-herpética si se compara con la mezcla comercial de reboxetina, utilizando dosis equivalentes para el tratamiento de pacientes mayores con desorden depresivo agudo.

Se considera que la disminución del efecto de taquicardia es inesperado porque:

(1) Está bien documentado que la taquicardia aumenta con la edad y luego se espera un aumento en ésta debido a la edad avanzada de la población con neuralgia pos-herpética comparado con la población con desorden depresivo agudo; y

(2) Pacientes mayores con neuralgia pos-herpética fueron expuestos a dosis equivalentes de (S,S)-reboxetina comparado con pacientes mayores con desorden depresivo agudo tratados con la mezcla comercial de reboxetina, donde se esperaría un efecto de taquicardia similar.

4

La frecuencia taquicárdica menor a lo que se esperaba, se considera sorpresiva basándose en la publicación sobre el estudio de reboxetina racémica¹ donde se sugiere que la (S,S)-reboxetina es responsable de los efectos hemodinámicos de la mezcla comercial de reboxetina en los humanos. La frecuencia reducida de taquicardia presentada por la (S,S)-reboxetina es inesperada basada también en la evidencia previa que demuestra que el enantiómero (S, S) es el más potente de los dos enantiómeros, que se encuentran en la mezcla comercial de reboxetina, en el transportador de norepinefrina.

La baja frecuencia de palpitaciones/taquicardia, es considerada de gran importancia clínica, ya que algunos pacientes con dolor crónico podrían tener neuropatía autonómica, . que está asociada con un aumento en las palpitaciones, este hallazgo constituye un beneficio

inesperado al utilizar (S,S)-reboxetina para tratar pacientes con dolor crónico.

De esta manera, nada en el estado de la técnica sugería o permitía pensar que la (S,S)-reboxetina presentaría las ventajas descritas, al ser utilizada en el tratamiento del dolor crónico, y adicionalmente queda claro que se provee al estado de la técnica de una (S,S)-reboxetina ópticamente pura con las mencionadas ventajas sobre la mezcla comercial de reboxetina, utilizada como antidepresivo.

Por esta razón es claro que la presente invención posee la novedad y el nivel inventivo requeridos sobre los documentos citados como relevantes por ese Despacho para afectar la patentabilidad de la presente solicitud."

La actividad inventiva esta basada en el efecto inesperado. Serán aquellos elementos técnicos que hacen posible el efecto inesperado respecto al estado de la técnica, se debe prestar atención especialmente a por ejemplo:

- el carácter inesperado del resultado;
- el hecho de haber superado un prejuicio de los expertos en la materia;
- el hecho de haber superado dificultades técnicas reales;
- la originalidad de la solución, que se aparta del camino trillado y abre una vía nueva;
- el hecho de que la invención responda a una necesidad ya antigua, permanente, y aún insatisfecha;
- la necesidad de combinar por lo menos tres documentos del estado de la técnica para llegar a la invención en estudio;

Ya habiendo ilustrado al solicitante sobre las principales características, de cómo se observa el nivel inventivo en el estudio de una solicitud, entonces con esos parámetros de puede medir la actividad inventiva que posee la solicitud en estudio.

Lo inesperado para reclamar "**la reboxetina**", en este caso es un absurdo discutir sobre nivel inventivo de la molécula del estado de la técnica y de una composición cuya novedad es contener dicha molécula.

Aun siendo un absurdo lo hacemos a manera ilustrativa, sin olvidar la materia sobre la cual se reclama propiedad, que el la reboxetina, para lo cual se debió haber descrito un proceso de síntesis para la obtención de una molécula desconocida que hubiese resultado la molécula que se reclama, que le daría el carácter inesperado del resultado por ejemplo pero la presente solicitud no tiene ni siquiera esa característica, aya que se puede observar claramente, las anterioridades D1 a D5, comprenden todos y cada uno los elementos que comprende las composiciones de solicitud estudio, o sea, una composición que comprenda reboxetina o una sal farmacéuticamente aceptable, que tal como es reclamado lo que realmente se reclama es el uso

tácito de la reboxetina, porque no existe ninguna composición técnicamente definida por las sustancias auxiliares específicas, que le confieren las propiedades deseadas, o los resultados a obtener que se nombran en el memorial del recurso.

Ahora bien, si erróneamente se concede el privilegio solicitado en las reivindicaciones tal como esta, se le confiere es el derecho sobre las composiciones del estado de la técnica que es donde realmente esta definida la composición por sus elementos constitutivos y no de una manera especulativa y genérica como esta en la solicitud en estudio; además tal como se reclama la invención en la presente solicitud es como si por primera vez en el estado de la técnica se presentara una composición de reboxetina.

En las anterioridades tal como consta, comprenden todos los enantiomeros de la reboxetina y composiciones específicas que los comprenden, que en la solicitud en estudio ahora en el ultimo capítulo reivindicatorio, solo hace referencia a un enantiomero con la pretensión de basar sobre ese enantiomero la novedad, olvidando que originalmente se reclamó la mezcla racémica. El enantiomero igualmente es conocido en el estado de la técnica, lo cual no le confiere novedad a la presente solicitud, porque cada una de las anterioridades lo refiere específicamente, si no con el nombre químico con el nombre común, como se conoce.

ARGUMENTOS DEL SEÑOR MEMORIALISTA

"RECHAZO DE LA PATENTE POR NO PATENTABILIDAD DE LOS NUEVOS USOS

Ahora bien, en relación con lo establecido en la Resolución impugnada respecto de patentes de segundo uso, me permito exponer a usted las siguientes consideraciones.

El Artículo 21 de la Decisión 486 establece "Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial".

De la lectura de este artículo es claro que se prohíbe patentar nuevamente un compuesto o un proceso por el simple hecho de atribuírsele un uso distinto al originalmente comprendido en la patente original.

1 "EFECTOS HEMODINÁMICOS DE LA REBOXETINA EN HOMBRES VOLUNTARIOS SANOS", DENOLLE Thierry, MD, PELLIZZONI Cintia, PhD, JANNUZZO M. Gabriella, PhD y POGESSI Italo PhD. De Biotral Research Centre, Rennes, en un estudio para Parke-Davis & Upjohn S.p.A. Milan, **Septiembre de 1999**. El cual fue publicado en el libro "CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS", volumen 66, número 3, páginas 282 a 287.

5. Es evidente que no puede patentarse nuevamente un compuesto y que el "simple hecho de atribuir" un nuevo uso a un compuesto no da derecho a obtener una patente, ya que para que sea concedida esta debe cumplir con los tres requisitos de patentabilidad, esto es, novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Por consiguiente, es claro que el Artículo 21 no está prohibiendo la patentabilidad del nuevo uso en sí mismo. Cuando este uso es nuevo, tiene altura inventiva y aplicación industrial es perfectamente patentable. Lo que se prohíbe mediante el Artículo 21 es plantear nuevamente el compuesto sin que exista ninguna actividad inventiva, pues esto es lo que significan las palabras "el simple hecho de atribuir". Las palabras en la ley siempre tienen un sentido y ese es el que debe ser dado por el intérprete. Si lo que el legislador andino hubiera querido prohibir fuera el nuevo uso de cualquier compuesto o de cualquier procedimiento en todos los casos y de manera absoluta, no habría entrado a calificar cuando ese nuevo uso era patentable. El hecho de calificar cuando el uso no es patentable implica necesariamente, que hay casos en que el uso sí es patentable, esto es cuando resulta ser algo más que "una simple atribución".

Por consiguiente, ésta es la interpretación que debe dársele a la norma del Artículo 21. Una interpretación contraria, realizada de manera tal que amplíe la prohibición, llevaría al absurdo de afirmar que una vez un compuesto es conocido, nada en relación con dicho compuesto podría ser patentado.

Así, la interpretación que esa Superintendencia ha realizado del Artículo 21 antes transcrito como del Artículo 1 relativo al campo de la patentabilidad, constituye una interpretación indebida y restrictiva. Esta interpretación no tiene en cuenta que la norma general de la Decisión 486 es la patentabilidad y que sólo puede excluirse de dicha patentabilidad aquello que está expresamente excluido por una norma legal.

Finalmente, debemos recordar que desde el 1 de Enero de 2000 existe la obligación de poner en vigencia en Colombia el Acuerdo TRIPS y que dicho Acuerdo constituye el mínimo de derechos que debe existir en los países signatarios del mismo. Dicho Acuerdo, cuyo principio general es la patentabilidad, en su Artículo 27.1 contiene las únicas excepciones a dicha patentabilidad que pueden tener los países firmantes. Este artículo no consagra dentro de dichas excepciones los nuevos usos, por lo cual es claro que dichos usos, cuando cumplan con los requisitos de patentabilidad, deben ser concedidos. En este sentido se ha pronunciado siempre la OMPI, tanto a través de su Representante en las reuniones de expertos que han tenido lugar mayormente en Lima, Perú para la reforma de la Decisión 486.

6. Más claridad no puede pedirse en relación con la patentabilidad del uso y del nuevo uso. Y no puede pretenderse, como a veces se hace, que como el Artículo 1 de TRIPS no incluye expresamente la palabra uso, este no es patentable, por cuanto dicho Acuerdo fue preparado y suscrito mayoritariamente por países cuyas legislaciones permiten la patentabilidad del nuevo uso, como ya tuvimos oportunidad de reseñar y, por consiguiente, no sería lógico que se aceptara una protección inferior en la legislación común. Además, el hecho que las opiniones de la OMPI no sean vinculantes para los países, no le quita el carácter de ser un organismo que canaliza las opiniones y los lineamientos que existen en el mundo en materia de propiedad industrial, por lo cual sus opiniones no son fácilmente descartables."

La solicitud se rechaza porque se está pretendiendo propiedad sobre una molécula del estado de la técnica, la reboxetina, obsérvese nuevamente la materia que reclama como nueva, y se observará que el interés es la propiedad sobre molécula, no propiamente sobre el uso.

No siendo el objeto de la presente solicitud el uso, tal como se presenta en el último capítulo reivindicatorio, es la molécula reboxetina.

Pero respecto a los usos y aún no siendo este el caso, la jurisprudencia al respecto dice que no se considera para protección por patente, como se lee

en el artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina... Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología...; AQUÍ NO se hace alusión al uso.

Continuando con la última parte del Artículo 14A... (Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o procedimientos en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial... El hecho que se diga que el producto o el procedimiento tengan aplicación industrial no quiere decir que la aplicación industrial sea susceptible de patente.

Así mismo, citando completamente el artículo 19 este reza: "Se considerará que una invención (léase producto o procedimiento) es susceptible de aplicación industrial (una característica de la invención) cuando su objeto puede ser producido o utilizado en cualquier clase de industria, entendiéndose por industria la referida a cualquier actividad productiva, incluidos los servicios...Esta diciendo que una invención, producto o procedimiento, debe servir para algo. En ningún momento se dice que un uso pueda ser protegido como patente.

El artículo 16 dice: "Los productos o procedimientos (o sea, los inventos, nótese que nunca se refieren a nada diferente) ya patentados comprendidos en el estado de la técnica de conformidad con el Artículo 21 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial. Nunca se refieren a una protección para el uso, como erróneamente se podría interpretar. Se trata de no conceder nueva patente a un invento (exclusivamente productos o procedimientos) al que se le ha encontrado nueva función, pero que se trata exactamente del mismo producto o procedimiento. Es decir, sí el compuesto, aparato, etc. o método ya esta dentro del estado de la técnica, el hecho que se haya descubierto una nueva aplicación para el mismo compuesto, aparato, etc. o método, implica que no es merecedor de nueva patente, o que el nuevo uso le reestablezca la novedad. En ningún caso se dice que se esta protegiendo el uso. Simplemente se dice que el producto o procedimiento ya esta dentro del estado de la técnica y una utilización diferente no esta contemplada para permitir conceder patente al producto o al procedimiento nuevamente. Los usos o segundos usos no son patentables, de conformidad con la sentencia del TJAC 89-AI-2000, los usos en general no son patentables.

442 119

Además debe quedar muy en claro que el hecho que a cualquier molécula, se le **descubra** un nuevo uso no le restablece la novedad a la molécula, para pretender la propiedad sobre ella.

Por lo tanto objeto de la solicitud cumple no con los requisitos de patentabilidad y de acuerdo a lo sustentado arriba se reitera lo expresado en el examen de fondo, donde se recomienda negar el privilegio solicitado en las reivindicaciones, 1 a 9 folios 371 y 372.

EXAMINADOR TÉCNICO: Código 202012	EXAMINADOR JURÍDICO: Código
-----------------------------------	-----------------------------