



No. 05-117551-A-00014-0000

Fecha: 2012-06-21 16:26:14 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 11

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 05-117-551 A

TÍTULO SOLICITADO: "Derivados de carbostirilo y estabilizantes del estado de ánimo para tratar trastornos del mismo"

PUBLICACIÓN: Gaceta 563 de 28-04-2006, número de publicación 454

PRIORIDAD : US 60/473378 de Mayo 23 de 2003

SOLICITANTE: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD

APODERADO: GERMÁN CUBILLOS MENDOZA

TRÁMITE: REMISION DE INFORMACION
Pronunciamiento sobre el Recurso de Reposición presentado contra la Resolución No. 79480 de 30 de diciembre de 2011, por la cual se niega la solicitud de patente de invención.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, de manera respetuosa y dentro de los términos de ley, me permito pronunciarme sobre el Recurso de Reposición presentado por el solicitante contra la Resolución No. 79480 de 30 de diciembre de 2011, por la cual se niega la solicitud 05-117-551A el privilegio de patente de invención.

1. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 05-117-551A, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000.

2. REMISION DE INFORMACIÓN.

Aripiprazol como un antipsicótico atípico

Dice el solicitante que *el experto en la materia no esperaría que los antipsicóticos atípicos utilizados en el estado de la técnica podrían ser reemplazados por el aripiprazol*. Sobre esta cuestión se hace referencia a los Anexos 1-3, y frente al anexo 1 dice: “El anexo 1 (Iqbal, Rinsho Seishin Yakuri (Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology), Volúmen. 9, No. 12, páginas 2503-2511 (2006)), Revista Japonesa de Psicopatología Clínica.... Tal como se muestra en la tabla 1, el perfil de los efectos farmacológicos del aripiprazol es totalmente distinto a los perfiles de la quetiapina, clozapina, risperidona, ziprasidona y olanzapina, empleados en D2, tal como se observa a partir de las diferencias de afinidad de unión a receptores (particularmente con respecto al receptor 5-HT1A) ... el aripiprazol se diferencia de otros antipsicóticos no solo en las propiedades agonistas (parciales) 5-HT1A, sino también en propiedades agonistas parciales de los receptores tipo D2.”

Se observa que en la página 20 del documento, o 3 de la traducción al inglés del mismo documento, anexa al recurso, el documento revela que el aripiprazol es parte del grupo de antipsicóticos y pertenece al grupo de tercera generación dado que tiene una baja afinidad por el receptor H1, lo cual evita producir bulimia en los pacientes, ganancia de peso e incluso síndrome metabólico, además este medicamento tiene baja afinidad por el receptor M1.

En contra a lo argumentado por el solicitante, en el anexo 1 no hay sugerencia o información divulgada que impida que un técnico en la materia procediera a combinaciones o mezclas sinérgicas con otros productos. Mas aún, de acuerdo a los datos revelados por el anexo 1, el hecho que el aripiprazol no produzca ciertos

efectos secundarios por su farmacodinamia lo hace atractivo para nuevas composiciones y combinaciones.

Agrega el Solicitante que: "... los anexos 1-3 brindan evidencia de que el aripiprazol tiene un perfil farmacológico y afinidades de unión de la olanzapina, clozapina, risperidona, ziprasidona o quetiapina, por lo cual el experto en la materia no esperaría que el aripiprazol fuera intercambiable con otras drogas antipsicóticas atípicas."

Del anexo 1 se observa que el grupo de antipsicóticos incluye varios como la clozapina (de segunda generación) y muestra descripciones de sus efectos colaterales y secundarios, y también presenta a la risperidona, así mismo, revela el aripiprazol y sus ventajas y la razón por la cual pertenecen a la tercera generación.

Del anexo 2, se observa información relevante acerca de los antipsicóticos Atípicos mostrando que son moléculas antipsicóticas con relativamente menos síntomas sobre el sistema extrapiramidal, en el presente solo se consideran atípicas la clozapina y la quetiapina. Con relación el meta-análisis del aripiprazol se tiene que tiene efectos adversos como dolor de cabeza, ansiedad, insomnia, nauseas, vómitos, somnolencias constipación y "akathisia"

Del anexo 3, se observa que el aripiprazol es el único antipsicótico agonista parcial de los receptores D2 y que ha conseguido aprobación en el mercado. En los ensayos clínicos se ha demostrado de tiene una actividad anti-psicótica similar al haloperidol y la risperidona, y comenta que su perfil de efectos secundarios es aceptable aunque aun presenta efectos sobre la locomoción del individuo.

De lo anterior, se observa que hay varias opiniones sobre la seguridad del aripiprazol, sin embargo, no hay prevención, alertas o prohibiciones sobre el empleo de éste en combinaciones farmacéuticas.

Frente a la información divulgada en D2, WO 99/62522, y D3, US20020173513, el Solicitante dice: "... el experto en la materia no esperaría que los antipsicóticos atípicos como la olanzapina pueda reemplazarse con aripiprazol, ya que los

perfiles y propiedades farmacológicas son totalmente distintas y no es posible hallar efectos comunes, que podrían generar expectativas respecto a la posibilidad de que las drogas pudieran ser intercambiables (ver numeral 2 de este escrito)."

En respuesta a lo anteriormente expuesto, se considera que D2 divulgaba la combinación entre un antipsicótico atípico y un estabilizante del estado de ánimo como se puede ver en el cuadro de la página 5 de la resolución de negación 79480.

Frente a esta divulgación a partir de los conocimientos básicos de un experto medio se puede incluir dentro de este grupo de " antipsicótico atípico" a compuestos como el aripiprazol o la olanzapina, aunque desde el punto de vista conceptual de medicamentos antipsicóticos atípicos aún hace falta continuar haciendo farmacovigilancia y otro tipo de seguimientos para lograr encontrar cual medicamento realmente cumple con la definición de atípicos.

Se observa que dada la clasificación farmacológica del compuesto, cualquier técnico medio en la materia habría podido sugerir la inclusión del aripiprazol dentro de la composición revelada por D2. Los documentos de los anexos inclusive soportan que el aripiprazol es aceptable (anexo 3) desde el punto de vista de seguridad y que es mejor (anexo 1) que moléculas mencionadas en el documento D2 como atípicas como la clozapina o la ziprasidona.

En consecuencia, se concluye que sí era obvio incluir dentro de la clasificación denominada "antipsicóticos atípicos" de D2 al aripiprazol dadas las evidencias de su farmacodinamia y su actividad farmacológica mostrada en D1.

Se considera que incluso en los anexos 1, 2 y 3 la delimitación entre grupos es algo mas subjetivo de cada uno de los estudios allí desarrollados pero no corresponde a un comunicado oficial que logre desvincular al aripiprazol de la clasificación farmacológica en cuestión.

Frente al efecto técnico logrado por la invención, el solicitante afirma "... los informes experimentales muestran que los sorprendentes avances surgen de forma sinérgica a partir de la combinación específica de aripiprazol con el

estabilizante del estado de ánimo y que no se esperaba dicho avance considerando el efecto del aripiprazol tomado aisladamente. Tampoco se esperaba dicho avance considerando el efecto producido por combinaciones que están dentro del estado de la técnica... para el experto en la materia no resulta obvio ni se deriva de manera evidente a partir del documento D2 ó D3, que el uso del aripiprazol en combinación con un estabilizante del estado de ánimo pueda brindar una combinación de drogas para el tratamiento de trastornos del estado del ánimo, que sea más efectiva que las combinaciones de drogas descritas según el estado de la técnica. En consecuencia, el tema en cuestión de la presente solicitud implica un nivel inventivo...”

Como se había presentado en el argumento anterior, si era posible realizar la combinación reclamada por el solicitante y mas aun, era esperado que se procediera a combinar el aripiprazol en estas composiciones farmacéuticas, y de la forma como se muestra en la resolución, las composiciones de aripiprazol tienden a ser mas seguras que las de clozapina, lo cual es divulgado por D3.

De manera que se concluye que el análisis del examinador no es errado y que D2 y D3 efectivamente divulgaban la información suficiente para realizar la composición acá reclamada.

En cuanto a D3, el solicitante dice: “... sin duda alguna se describe que el aripiprazol tiene actividad agonista parcial sobre los receptores 5-HT1A. Sin embargo, dicha bibliografía no incluye tales descripciones ni sugerencias, como señalo el examinador en el primer párrafo de la página 8 de la Resolución No. 79480, donde decía que el aripiprazol es un antipsicótico atípico con propiedades a la olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina y demás... como ya se dijo en este escrito, el aripiprazol hace parte de una nueva generación de antipsicóticos atípicos que tienen un perfil farmacológico completamente distinto al de los antipsicóticos conocidos, entre ellos la olanzapina, clozapina, risperidona, quetiapina, etc... El aripiprazol no tiene propiedades similares comunes a los antipsicóticos atípicos convencionales. A este respecto, todo lo incluido en D3 no es más que el simple descubrimiento de que el aripiprazol tiene actividad agonista parcial sobre los receptores 5-HT1A... como dio a entender el examinador en referencia a la divulgación en D3 como el aripiprazol tiene actividad agonista

parcial sobre los receptores 5-HT1A, el aripiprazol es más eficaz en el tratamiento de la esquizofrenia y demás trastornos.”

Frente a este argumento, se tiene que a pesar de ser de diferentes generaciones la clasificación farmacológica esta como un antipsicótico y esto permitiría que un experto en la materia tratara de emplear este compuesto como parte de una combinación mejorada, así como en la composición reclamada por D2.

Dice el solicitante que el aripiprazol es diferente a los demás antipsicóticos, sin embargo, en los anexos 1 a 3 queda claro que no hay forma de desligarlo a los demás antipsicóticos y que además – anexo 3 – puede que solo el haloperidol y la risperidona sean lo únicos atípicos, pero como ya se había planteado en este mismo texto, no se han presentado pruebas en este caso de la condición negativa de antipsicótico atípico del aripiprazol.

Es mas, el anexo 1 dice que la farmacodinamia del aripiprazol es muy distinta a los de segunda o primera generación y que inclusive este tiene menos efectos sobre el metabolismo, el aumento e peso y la bulimia, lo cual puede hacer un candidato excelente para atender este tipo de problemas con composiciones y combinaciones farmacéuticas determinadas.

Por lo tanto, no es inesperado el efecto técnico logrado por la composición reclamada; en complemento a lo anterior exponemos lo que la anterioridad D3 divulgaba de acuerdo al examinador: “La anterioridad US20020173513 (de aquí en adelante denominada D3) se relaciona con un método de tratar un paciente que sufre de desórdenes del sistema nervioso central asociados con el receptor 5HT1A, que comprende como ingrediente activo un derivado de carbostirilo de fórmula (1)”

De todo lo anteriormente expuesto queda en evidencia que las composiciones reclamadas habían podido ser formuladas por un experto medio en la materia.

Frente a D2, el Solicitante dice: “ ...describe claramente las diferencias entre los trastornos bipolares y la esquizofrenia (“Trastorno bipolar es un ... trastorno psicológico claramente diferenciado de los trastornos psicóticos como la

esquizofrenia”: (Ver página 1, renglón 36 a la página 2, renglón 2).... aunque D2 describe los antipsicóticos atípicos como uno de los componentes de una composición, no hay razones para que una persona versada en la materia sustituya los antipsicóticos atípicos mencionados por justificada.”

Se observa que el solicitante no soporta de ninguna manera la afirmación “no hay razones para que una persona versada en la materia sustituya los antipsicóticos atípicos mencionados...”, y en respuesta se expone que la clasificación farmacológica¹ permite que un experto pueda identificar clases de medicamentos dada su actividad², su farmacodinamia o farmacocinética, por lo que el experto medio habría podido acudir a las clasificación de antipsicóticos y de esta forma buscar un compuesto habría podido llegar a la combinación reclamada.

Se muestra también lo expresado por el Examinador: “La anterioridad WO 99/62522 (de aquí en adelante denominada D2) se relaciona con métodos y composiciones para el tratamiento de desórdenes bipolares, depresión bipolar o depresión unipolar, todas con o sin características psicóticas, composición que comprende una antipsicótico atípico en combinación con un segundo compuestos que puede ser un anticonvulsivante.”

Evaluación precisa de los efectos logrados por la presente invención

Frente a la evaluación de los efectos logrados por la invención, el solicitante dice: “... la combinación actual de por sí muestra una mayor eficacia que las otras combinaciones en los trastornos bipolares, sino que un estabilizador del ánimo (como el topiramato), el cual no muestra mejora alguna en la eficacia de otros agentes cuando se combina con dicho agente, excepto cuando se combina con aripiprazol, caso en el cual la eficacia obtenida sólo con la administración del aripiprazol mejoró significativamente de modo sinérgico... el estabilizador del estado de ánimo puede ayudar a mejorar la eficacia del aripiprazol, caso diferente a los demás antipsicóticos atípicos.”

Se observa que D2 y D3 daban indicios suficientes para que la persona versada en la materia intercambiara un antipsicótico atípico de los revelados en las

¹ <http://es.wikipedia.org/wiki/Droga#Clasificaci.C3.B3n>

composiciones de D2 por un derivado de carbostirilo como aripiprazol, el cual es más seguro y eficaz de acuerdo a D3, lo cual conduciría al experto a obtener composiciones mas seguras y eficaces que las reveladas en D2.

D3 además presentaba otro tipo de antipsicóticos como la olanzapina o la clozapina, que además habían sido reclamados por el solicitante en fases anteriores de manera que no se observa entonces cual es el efecto técnico inesperado que además podía haber sido obtenido con lo ya revelado en el estado de la técnica.

Frente a los datos enviados por el solicitante, dice: "Siendo más específicos, reafirmamos la siguiente tabla 1, presentada el día 16 de Noviembre de 2010 dentro del anexo No. 3 y como respuesta al Oficio No. 9533 del 30 de Julio de 2010... el topiramato muestra actividad sinérgica solamente cuando se combina con aripiprazol. Basta comparar las cifras en letra cursiva tipo Arial, (casillas tres, cuatro, cinco y seis) y sus correspondientes cifras en letra tipo Courier New (casillas siete, ocho, nueve y diez) de la tabla 1...consideramos que los efectos logrados por la presente invención son tan notables que no se podían prever en la divulgación en D2 o D3."

En respuesta a lo anterior se observa que era evidente que el efecto era esperado a la luz de los documentos D2 y D3, inclusive inicialmente la solicitud estaba enfocada a casi todos los antipsicóticos argumentando efectos sorprendentes y sin embargo ahora solamente queda la reivindicación del aripiprazol.

El Examinador en la Resolución No. 79480 de 2011, en el oficio 12498 del 11 de agosto de 2011 y en el oficio 9533 del 29 de julio de 2012 presentó la debida evidencia de este hecho en un cuadro en su análisis de nivel inventivo, en donde señalaba las diferencias entre el documento más cercano D2 y la información revelada por D3 que permitiría a un experto en la materia llegar a las composiciones reclamadas, de la siguiente manera: "...la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 de la solicitud presentada y la composición farmacéutica del documento D2 consiste en que en la solicitud el antipsicótico atípico es el aripiprazol o uno de sus metabolitos (como el

deshidroaripiprazol)... la diferencia entre la invención definida en la reivindicación 1 de la solicitud presentada y la composición farmacéutica divulgada en el documento D3 consiste en que la composición de la solicitud menciona un estabilizante del estado de ánimo...", de esta manera queda claro que al combinar las enseñanzas de los documentos se lograba llegar a las composiciones denegadas.

Por otro lado, en cuanto al efecto logrado el Examinador dice: "... la diferencia de la solicitud con las anterioridades es que obtiene otras composiciones farmacéuticas, que combinan un antipsicótico atípico o con un anticonvulsivante estabilizante del estado de ánimo, que son eficaces y no provocan los efectos secundarios perjudiciales de los compuestos del estado de la técnica y a su vez permiten el tratamiento de trastornos de ánimo, particularmente trastornos bipolares ...", de manera que la combinación se dirige hacia la disminución de los efectos secundarios lo cual no era inesperado en tanto el aripiprazol ya se destacaba como un antipsicótico que impedía la aparición de muchos efectos colaterales y secundarios (anexo 1 del solicitante) y por esa razón se denominaba antipsicótico atípico, el cual al ser combinado obviamente lograría mostrar efectos aumentados en la eficacia y disminución de efectos secundarios.

En otro aspecto, el efecto de las combinaciones de la solicitud denegada de aripiprazol y topiramato según el Examinador: *"...mostró mayor supresión de la locomoción que las combinaciones de otros antipsicóticos atípicos con topiramato (olanzapina+topiramato, clozapina+topiramato, risperidona+topiramato) en un modelo animal de enfermedad de desorden bipolar... "*, lo cual había sido ya revelado por las anterioridades y no representaría en ningún momento ningún efecto inesperado dado que como el Examinador señalaba: *"... la utilización de un derivado de carbostirilo tal como aripiprazol o deshidroaripiprazol como antipsicótico atípico para mejorar la potencia y actividad agonista de receptores de 5HT1A, ya está divulgada en el documento D3 , el cual menciona que las composiciones de aripiprazol o deshidroaripiprazol son mas seguras y potentes que la clozapina... y tales derivados de carboxilo son útiles para tratar varias enfermedades del sistema nervioso central asociadas con el receptor 5HT1A como son los desórdenes bipolares, depresión, pánico, entre otros..."*.

Conclusión sobre el elemento inventivo

Agrega el Solicitante: "... En el ejemplo 4, como aparece en la especificación original, se describe que a los pacientes (diagnosticados con trastorno bipolar (I o II), manía aguda, o depresión bipolar) que tienen una puntuación en la Escala de Young para la evaluación de la Manía (YMRS) (Young Manía Rating Scale) por encima de 24 (página 66 de la Descripción (igual a folio 72) líneas 18 a 23, se les administró aripiprazol o metabolito de aripiprazol y uno o más de los estabilizadores del estado de ánimo, y como resultado, según lo indican las mediciones de parámetros como el YMRS y demás mediciones, se observó una normalización del estado de ánimo... método de medición y evaluación en la YMRS; es evidente para una persona versada en la materia que la normalización del estado de ánimo corresponde a la disminución en la YMRS... las descripciones mencionadas anteriormente en el presente ejemplo 4 describen con suficiencia que las alternativas pretendidas para la carbamazepina, lamotrigina, gabapentina y la sal derivada de las mismas, enumeradas en la presente reivindicación 1, tienen el mismo efecto combinatorio que la combinación de aripiprazol con topiramato que representó el experimento ya enviado."

Volviendo a lo divulgado por las anterioridades, se tiene que D3 ya revelaba antipsicóticos atípicos como risperidona y olanzapina, con baja afinidad a receptores 5HT1a y el técnico medio interesado en obtener otras composiciones farmacéuticas con actividad y eficacia mejoradas a partir de D2 y D3 habría sido inspirado a cambiar el antipsicótico de D2 por aripiprazol que es más seguro y mas potente de acuerdo a D3 y anexo 1 del solicitante, para lograr composiciones con mayor efectividad, seguras y confiables, superando lo existente en el estado del arte como D2, por lo que era obvio mejorar la potencia y actividad en composiciones farmacéuticas de la manera revelada por la solicitud denegada, y de hecho se puede citar el problema técnico objetivo presentado por el Examinador: *"la necesidad de composiciones farmacéuticas alternativas, que combinen un fármaco antipsicótico atípico y un anticonvulsivante estabilizante del estado de ánimo, que sean eficaces y no provoquen los efectos secundarios perjudiciales de los compuestos del estado de la técnica, y que sean útiles para*

tratar trastornos del estado del ánimo, particularmente trastornos bipolares", lo cual habría sido logrado al unir las enseñanzas de D2 y D3.

Y agrega: "Por otra parte, notamos que la resolución de la referencia no se pronunció sobre la argumentación y los anexos que presentamos en nuestro memorial de respuesta fechado el 4 de noviembre de 2011....consideramos que la Resolución No. 79480 de la referencia, no demostró en forma satisfactoria la falta de nivel inventivo de la presente solicitud de patente."

Frente a este argumento, se deja de presente que en todo el trámite de la patente el Examinador mostró cómo los efectos de la composición denegada no eran inesperados dado que sus efectos ya se habían divulgado en D2 y D3, y esta respuesta se realizó en el análisis de nivel inventivo y también en la respuesta a los argumentos del solicitante por parte del Examinador en donde dice en respuesta a dichos datos: *"... esta oficina reitera que los resultados presentado en un modelo animal de enfermedad e desorden bipolar no son inesperados a la luz de las anterioridades D2 y D3, donde una combinación representativa de la materia reclamada presenta mayor supresión de la locomoción que las combinaciones de otros antipsicóticos atípicos de topiramato... del estado de la técnica, igualmente, hay que tener en cuenta que la reivindicación 1 de la presente solicitud presenta varias alternativas de combinaciones de los antipsicóticos atípicos aripiprazol o dehidroaripiprazol con estabilizantes del ánimo que no se demostraron los efectos sinérgicos de los que habla la solicitante, por lo tanto no se pueden extrapolar los resultado mostrados frene al topiramato..."*, por lo tanto se considera infundada dicha petición del recurrente.

En estos términos dejo presentados mis argumentos frente al recurso de reposición planteado en este caso por el solicitante.

Señor Superintendente,


JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.