

SEÑOR MINISTRO DE COMERCIO, INDUSTRIA Y TURISMO
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-117551-A-00004-0000

Fecha: 2010-11-16 13:57:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 33

Ref.

EXPEDIENTE	05 117551A
PATENTE	DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZANTES DEL ESTADO DE ANIMO PARA TRATAR TRASTORNOS DEL MISMO
CLASE	A61K31/19; A61K31/47; A61K31/497, A61P25/24
SOLICITANTE	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
TRAMITE	PATENTE
EVENTO	REGISTRO
ACTUACION	RESPUESTA A REQUERIMIENTO DE INFORMACION

El suscrito GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA, abogado en ejercicio, con C.C. N° 19'397.479 de Bogotá y T.P. N° 38.422 del C. S. de la J. actuando en mi calidad de apoderado de la sociedad Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd, por el presente, doy respuesta a su Oficio N° 9533 del 30 de Julio de 2010 en los siguientes términos.

1) Presento nuevo capítulo reivindicatorio, como sigue: (Ver anexo 1)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo que comprende un compuesto seleccionado de un grupo que consiste en aripiprazol, deshidroaripiprazol, 4-[4-(3,4-dihidro-2(1H) quinolinona-7-il) oxi-1-butil-1-piperazinil]-2,3-sulfato de hidrógeno diclorofenil (DM-1458), 7-[4-[4-(4-hidroxi-2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro carbostiril (DM-1451), 4-hidroxi-7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro carbostiril (DM-1452), 4-[4-(3,4-dihidro-2(1H)quinolina-7-il)oxi-1-butil-1-piperazinil]2,3-diclorofenil-β-D-ácido glucopiaranosideurónico (DM-1454), ó 4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazina (DCPP) combinado con un

estabilizante del estado de ánimo seleccionado de un grupo que consiste en carbamazepina, lamotrigina, topiramato, gabapentina ó una sal de los mismos.

2. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el compuesto es aripiprazol.
3. La composición de la reivindicación 1 caracterizada porque el compuesto es deshidroaripiprazol, 4-[4-(3,4-dihidro-2(1H) quinolinona-7-il) oxi-1-butyl-1-piperazinil]-2,3-sulfato de hidrógeno diclorofenil (DM-1458), 7-[4-[4-(4-hidroxi-2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro carbostiril (DM-1451), 4-hidroxi-7-[4-[4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazinil]butoxi]-3,4-dihidro carbostiril (DM-1452), 4-[4-(3,4-dihidro-2(1H)quinolina-7-il)oxi-1-butyl-1-piperazinil]2,3-diclorofenil- β -D-ácido glucopiaranosideurónico (DM-1454), ó 4-(2,3-diclorofenil)-1-piperazina (DCPP)
4. La composición de la reivindicación 2 caracterizada porque el aripiprazol es cristales B de aripiprazol anhidroso.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además comprendan un portador farmacéuticamente aceptable.

2. Respondemos al punto 6 del Oficio, "Análisis de patentabilidad..." como sigue:

2.1. Novedad

La presente invención es de las denominadas invenciones de selección.

Las invenciones de selección pueden ser patentables;

Cuando una invención con un concepto genérico se exprese en una referencia citada, una invención con un concepto más específico seleccionado del concepto genérico se denomina una "invención de selección", si es novedosa sobre la invención genérica y pertenece a un campo técnico en el cual el efecto de un producto es difícil de entender a partir de su estructura.

Cuando una invención sea expresada como alternativa, bien sea en forma o de facto en una referencia citada, una invención seleccionada de un grupo de invenciones cada una de las cuales se identifica suponiendo que cada una de las alternativas es materia para definir, cada una de dichas invenciones también se denomina una "invención de selección", si es novedosa sobre las alternativas y pertenece a un campo técnico en el cual el efecto de un producto es difícil de entender a partir de su estructura. Por lo tanto, una invención puede ser una invención de selección, si no es una invención descrita en una publicación.

Una invención de selección implica un paso inventivo, cuando genera un efecto provechoso, no divulgado en una referencia citada, cualitativamente diferente o cualitativamente el mismo pero cuantitativamente prominente en comparación con el de una invención con un concepto genérico en una invención citada, ninguno de cuyos efectos es previsto por una persona versada en el estado de la técnica.

- 2.2. En general, es difícil predecir efectos en un campo de productos farmacéuticos: aún una persona versada en la técnica difícilmente puede predecir los efectos que se logran por el uso concomitante de aripiprazol con topiramato aunque D1 (WO 02087590) contemple de manera general aripiprazol y topiramato.

De otra parte, los presentes inventores revelaron por primera vez que la combinación de aripiprazol y topiramato logra excelentes efectos.

- 2.3. WO 02/087590 divulga el tratamiento de trastornos psicóticos por el uso concomitante de AAP (un anti-psicótico atípico) con topiramato.

Sin embargo, no menciona el tratamiento de trastornos del ánimo de la presente invención.

A saber, se menciona aripiprazol como un ejemplo de AAP pero la referencia no menciona nada acerca de derivados de aripiprazol y no divulga una combinación específica de aripiprazol y topiramato ni ningún Ejemplo de trabajo de la misma, y solo menciona la selección de topiramato y olanzapina, clozapina, risperidona y quetiapina (reivindicación 7) de los AAP que se mencionan en la reivindicación 6 de D1.

- 2.4. Además, debe observarse que los trastornos psicóticos que se divulgan en D1, a saber, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico como resultado de una condición médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado de otra forma, están clasificados en la categoría de "Esquizofrenia y Otros Trastornos Psicóticos" en la publicación Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders publicada por la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association).

En páginas 297-299 ("Schizophrenia and Other Psychotic Disorders") y 345-348 ("Mood Disorders") de dicho documento. (Ver ANEXO 2). Esto significa que esos trastornos psicóticos se diferencian claramente del trastorno del ánimo.

Los trastornos psicóticos que divulga D1 son trastornos diferentes de los trastornos del ánimo.

- 2.5. Entre tanto, el Examinador negó los resultados experimentales que se entregaron en la respuesta al decreto Oficial contra la presente solicitud No. 05117551. Respetuosamente no estamos de acuerdo.

2.6. Prueba Comparativa (Ver ANEXO 3)

Presentamos a consideración del Señor Examinador los resultados de una prueba comparativa del uso combinado de aripiprazol y topiramato para comprobar los extraordinarios efectos de la presente invención.

(a) Método

Se utilizaron ratones machos ddY de cinco semanas. Se suspendió el aripiprazol en una solución de goma arábica en agua destilada al 5% y el topiramato se disolvió en salina fisiológica al 9%. Una solución para inyección con metanfetamina (3mg/ml) se diluyó con salina para uso.

Como aparato de medición de actividad se utilizó un Supermex (MUROMACHI KIKAI CO., LTD). Se midió la actividad dentro de un cilindro de acrílico de 25 cms de largo, 25 cms de diámetro y 25 cms de alto. Se administró a los ratones Aripiprazol (0,1mg/kg) y solvente. Cuarenta minutos después se administró topiramato (30 mg/kg) y salina por vía intraperitoneal. Cada ratón se colocó en campo abierto con el propósito de aclimatarlo al nuevo entorno durante 20 minutos.

En seguida se inyectó metanfetamina (3mg/kg) en el cuello de cada grupo diferente del grupo al que se le administró el solvente. Se midió acumuladamente el conteo de la actividad durante una hora siguiente a la inyección. En cuanto al grupo al que se administró el solvente, solo se inyectó por vía subcutánea en el cuello la misma cantidad de salina.

Para cada grupo se acumuló el primer conteo obtenido durante 1 hora después de administrar la metanfetamina con el fin de calcular los valores promedio y los errores estándar.

Se utilizaron 2 pruebas *t* de dos colas para examinar la diferencia estadísticamente con relación a cada uno de los grupos tratados con AAP + Topiramato+ metanfetamina versus el grupo tratado con AAP + metanfetamina así como versus grupo tratado solo con metanfetamina

Todo el análisis estadístico se hizo mediante el sistema SAS para Windows, Versión 9.1

(b) Resultados y discusión

Los resultados figuran en la Tabla 1 siguiente

Tabla 1 efectos del tratamiento combinado de cada uno de los antipsicóticos y el topiramato

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	N	Conteo Locomotor durante 60 min (significa $\pm$ S.E.M)
Vehículo 1 + Vehículo 2 + Vehículo 2	0 + 0 + 0	6	837.7 $\pm$ 99.7
Vehículo 1 + Vehículo 2 + Metanfetamina	0 + 0 + 3	6	15941.5 $\pm$ 1125.6 ^{SSS}
Aripiprazol + Vehículo 2 + Metanfetamina	0.1 + 0 + 3	6	15727.7 $\pm$ 1141.4
Olanzapina + Vehículo 2 + Metanfetamina	0.2 + 0 + 3	6	13049.2 $\pm$ 1119.6
Clozapina + Vehículo 2 + Metanfetamina	3 + 0 + 3	6	11686.8 $\pm$ 1862.7
Risperidona + Vehículo 2 + Metanfetamina	0.01 + 0 + 3	6	13844.7 $\pm$ 1403.8
Aripiprazol + Topiramato + Metanfetamina	0.1 + 20 + 3	6	8270.0 $\pm$ 2076.4 ^{**, ##}
Olanzapina + Topiramato + Metanfetamina	0.2 + 20 + 3	6	13805.8 $\pm$ 1289.4
Clozapina + Topiramato + Metanfetamina	3 + 20 + 3	6	14372.2 $\pm$ 784.3
Risperidona + Topiramato + Metanfetamina	0.01 + 20 + 3	6	15199.3 $\pm$ 1071.6

Vehículo 1: goma arábica al 5% en agua destilada,

Vehículo 2: salina fisiológica al 0,9%

Cada uno de los antipsicóticos fueron administrados por vía oral de 1 hora, el topiramato fue inyectado intraperitonealmente 20 minutos antes de la medición de locomoción, respectivamente.

La metanfetamina se inyecta por vía subcutánea, inmediatamente antes de la medición, la Locomoción se midió durante 60 minutos después de la inyección de metanfetamina.

\$\$\$ $P < 0,001$ versus grupo tratado con un vehículo (prueba t de dos colas).

** $P < 0,001$ versus grupo tratado con Aripiprazol y metanfetamina (prueba t de dos colas).),

$P < 0,01$ vs grupo de solo metanfetamina (prueba t de dos colas)

Tal como se muestra en la tabla 1, la actividad MAP fue suprimida de manera considerable por aripiprazol + topiramato (20 mg).

En particular, se estableció claramente que la combinación de aripiprazol y topiramato (seleccionada como una combinación representativa de estabilizadores del estado de ánimo) es considerablemente superior al uso solo de aripiprazol en el modelo animal de Enfermedad del Trastorno Bipolar.

Por otra parte, las otras combinaciones de AAP + topiramato que fueron probadas, a saber, olanzapina+topiramato, clozapina+topiramato y risperidona+topiramato no mostraron una supresión significativa de locomoción.

De esta manera hemos probado claramente que la presente combinación inventiva es superior a las combinaciones reveladas específicamente en D1 en relación con el modelo de enfermedad animal para el Desorden Bipolar que es un tipo de desorden del Humor.

2.7. El Examinador objetó en la solicitud de patente N° 05117551 los datos experimentales en el sentido de que dichos datos se obtienen por el uso combinado y no con respecto a las composiciones como lo dicen las presentes reivindicaciones (el énfasis es nuestro). En general, sin embargo, debe haber los dos siguientes paradigmas experimentales para investigar los efectos cualitativos sinérgicos de dos medicamentos diferentes:

- (a) En cuanto a reactividad en una prueba de intención, investigar el mejoramiento inesperado en la reacción propuesta cuando los medicamentos son utilizados de manera concomitante a una dosificación para función débil o media en uso separado; o
- (b) En cuanto a reactividad en una prueba de intención, investigar si la reacción propuesta tendría lugar cuando los medicamentos son utilizados de manera concomitante a una dosificación que no sea efectiva para el parámetro en uso separado.

Lo que el supervisor del presente experimento encontró, con respecto a aripiprazol y topiramato, fue que los dos medicamentos pueden ejercer el efecto anti-depresivo propuesto sólo si las funciones farmacológicas de cada uno de los fármacos son co-utilizados en una prueba donde se utilice una dosis ineficaz para cada medicamento, es decir, en el paradigma (b) anterior. Dicho efecto no se logra sino hasta que los ingredientes hayan sido transferidos a la sangre luego de la administración en cualquier forma, administrados por separado o en una composición combinada. En el presente experimento, el efecto observado fue el

efecto luego de que se hubieran transferido los ingredientes a la sangre, aunque el método de administración empleado fue administración separada y no con una composición combinada.

Por lo tanto, es claro que dicha prueba estableció que los medicamentos con la combinación reivindicada pueden lograr el efecto en trastornos bipolares sólo si son co-utilizados, es decir, los medicamentos combinados tienen un efecto sinérgico.

Por último pero no menos importante, también reiteramos que los medicamentos de combinación conocidos a saber olanzapina + topiramato, clozapina + topiramato y risperidona + topiramato, no inhiben considerablemente la movilidad según se demuestra en los resultados de la prueba.

Tal como se dice arriba, los presentes medicamentos de combinación son considerablemente superiores a los que se divulgan específicamente en D1 (WO 02/087590) sobre el modelo de enfermedad animal de trastorno bipolar, que es uno de los trastornos del ánimo.

Por lo arriba expresado consideramos la presente solicitud novedosa.

3. Nivel inventivo

3.1. Ni D1 (WO02087590) ni D2 (WO9962522) ofrecen ninguna enseñanza, sugerencia o motivación para que una persona versada en la materia combine D1 y D2 para resolver el problema de la presente invención, es decir, "proveer una composición útil para el tratamiento de un trastorno del estado de ánimo" según se describe en la página 7, líneas 20 a 22 de la presente descripción.

3.2. Es cierto que D1 divulga el tratamiento de un trastorno sicótico con co-terapia de AAP (antipsicóticos atípicos) y topiramato (reivindicación 1), pero D1 no ofrece ningún compuesto específico en lugar de topiramato, y mucho menos anticonvulsivantes independientemente de que D2 los divulgue o no.

3.3. Entretanto, D1 cita los siguientes trastornos sicóticos que figuran en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* expedido por la *American Psychiatric Association*, en las páginas 297-299 ("*Schizophrenia and Other Psychotic Disorders*"): (Ver ANEXO 2)

- esquizofrenia
- trastorno esquizofreniforme
- trastorno esquizoafectivo
- trastorno delirante
- trastorno sicótico breve
- trastorno sicótico compartido
- trastorno sicótico como resultado de una condición médica general
- trastorno sicótico inducido por sustancia; y
- trastorno sicótico no especificado de otra forma.

3.4. De otra parte, el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* menciona en las páginas 345-348 ("*Mood Disorders*"), trastornos del estado de ánimo, lo cual significa que los trastornos sicóticos arriba mencionados se diferencian claramente de los trastornos del estado de ánimo (como también describe D2 según se comenta abajo).

En otras palabras, los trastornos sicóticos que divulga D1 son trastornos diferentes de los trastornos del estado de ánimo, que son los trastornos objetivos de la presente invención y que se divulgan en D2.

De aquí, que una persona versada en la materia, no tendría en cuenta D1 para resolver el problema de la presente invención.

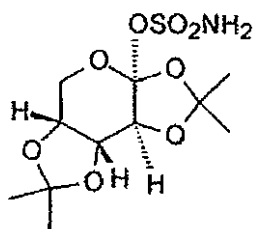
Ver ANEXO N° 2.

- 3.5. En cuanto a D2, este documento describe un método para tratar a un paciente que sufra o que sea susceptible de Trastorno Bipolar, Depresión Bipolar o Depresión Unipolar, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de un antipsicótico atípico, en combinación con un segundo componente seleccionado del grupo consistente de un inhibidor de recaptación de serotonina, un anticonvulsivo y litio (reivindicación 1).
- 3.6. Sin embargo D2 presenta claramente en la página 1, línea 36 a la página 2, línea 3, que el "Trastorno Bipolar es ... que claramente se distingue de condiciones sicóticas tales como esquizofrenia", de modo que a D2 no solo le falta motivación para ser combinado con D1, sino que aún se aparta de combinarse con D1, que describe exclusivamente tratamientos de trastornos sicóticos incluida esquizofrenia tal como se dice arriba.

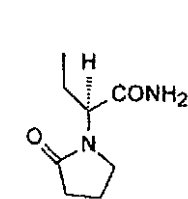
Téngase en cuenta que en el campo técnico de los productos farmacéuticos, es bien conocido que cierta medicina efectiva en cierta enfermedad no sería efectiva en otra.

- 3.7. Por otra parte, desde el punto de vista netamente químico, el topiramato tiene estructuras químicas completamente diferentes en comparación con los estabilizadores de ánimo que se divulgan en D2, así como con los estabilizadores de ánimo que se emplean en la presente invención, como se muestra a continuación:

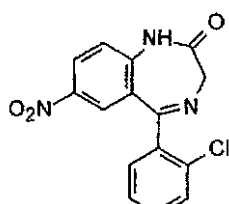
Topiramato (divulgado en D1)



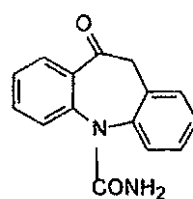
Anticonvulsivos (estabilizadores del estado de ánimo) divulgados en D2 en adición a topiramato



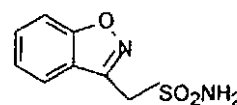
levetiracetam



clonazepam

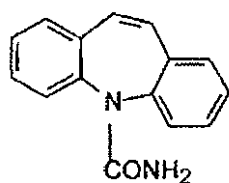


oxcarbamazepine

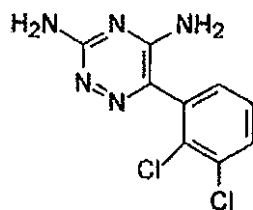


zonisamide

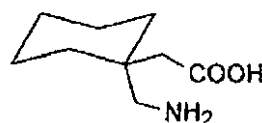
Estabilizadores del estado de ánimo divulgados para la presente invención (no divulgados en D2)



carbamazepine



lamotrigine



gabapentin

- 3.8. Los únicos anticonvulsivos que supuestamente están disponibles en la invención D1 son los de la Fórmula (I) mencionada en D1, en particular, topiramato. En otras palabras, D1 no menciona absolutamente nada acerca del uso de otros anticonvulsivos con estructuras químicas diferentes de los de la Fórmula (I).
- 3.9. Téngase en cuenta también que en el campo técnico de los productos farmacéuticos se conoce bien que una leve diferencia en una estructura química da lugar a una diferencia drástica en las propiedades medicinales.
- 3.10. Por ello sería difícil para una persona versada en la técnica predecir a partir de lo que divulga D1, que la co-terapia de un AAP y topiramato demostró eficacia en trastornos como esquizofrenia, y que el reemplazo de topiramato con otro estabilizador del estado de ánimo conduciría a un efecto farmacéutico que sea diferente del que se divulga en D1, es decir, su eficacia sobre trastornos del estado de ánimo.
- 3.11. Aún si combináramos D1 con D2, no obstante sería imposible llegar a la presente invención debido a que esas referencias no divulgan estabilizadores del estado de ánimo disponibles en la presente invención, es decir, oxcarbamazapina, zonisamida, levetiracetam o clonazepam.

3.12. Efecto extraordinario de la presente invención

Según se describe en "ANTECEDENTES DE LA INVENCION", en la página 1, línea 20 a la página 4, línea 13 de la descripción de la presente solicitud, los medicamentos antidepresivos tricíclicos (como imipramina, desipramina, amitriptilina, etc) que tengan actividad para inhibir recaptación de monoamina, se han usado para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos secundarios debido a la actividad anticolinérgica como boca reseca, ojos con opacidad, disuria, estreñimiento, y alteraciones en el reconocimiento; efectos secundarios cardiovasculares basados en la actividad antagonista del receptor adrenérgico α_1 tales como hipotensión ortostática y taquicardia; efectos secundarios basados en la actividad antagonista del receptor H1 de histamina tales como sedación, e incremento en el peso corporal.

- 3.13. También se han usado medicamentos estabilizadores del estado de ánimo (como litio, ácido valproico, divalproex sodio, carbamazepina, levetiracetam y clonazepam) pero no siempre son efectivos para todos los pacientes que sufren de trastornos del estado de ánimo.
- 3.14. Se ha propuesto el uso concomitante de un medicamento antipsicótico atípico, como olanzapina o quetiapina, que son agentes para el tratamiento de esquizofrenia (droga antipsicótica), junto con un estabilizador del estado de ánimo como valproato, litio o divalproex.

Sin embargo, la olanzapina y la quetiapina tienen efectos secundarios como incremento de peso corporal y mayor riesgo de sufrir diabetes mellitus, y por lo tanto, el uso de estos medicamentos está estrictamente restringido.

- 3.15. Los inventores de la presente invención encontraron que el uso concomitante de Aripiprazol y sus metabolitos, incluido DCPD con estabilizadores del estado de ánimo puede usarse efectivamente para pacientes que sufren de trastornos del estado de ánimo con seguridad y sin efectos secundarios.

En particular, la presente invención no solo se caracteriza por una combinación de Aripiprazol y sus metabolitos con medicamentos para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo, sino que la combinación está libre de efectos

- secundarios que puedan presentarse por el uso solo o concomitante de los medicamentos existentes para el tratamiento de trastornos del estado de ánimo.

La combinación de Aripiprazol y sus metabolitos con los medicamentos existentes según la presente invención puede usarse de manera efectiva para los pacientes que sufran de trastornos del estado de ánimo.

Esto es impredecible aún para la persona versada, y por lo tanto, la presente invención es inventiva y novedosa sobre la técnica anterior.

3.16. *Metabolitos de aripiprazol*

Por último pero no menos importante, en cuanto a los metabolitos de aripiprazol y un compuesto relacionado, es decir, deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1453 y DCPD, D1 y D2 no menciona estos compuestos en ninguna parte, de modo que la presente invención que emplea estos compuestos no es obvia en relación con la técnica anterior.

Por lo tanto, la presente invención está lejos de ser obvia aún teniendo en cuenta D1 y D2, tomados solos o en combinación.

De esta manera dejamos contestado el requerimiento, solicitando de nuevo se conceda el privilegio de patente de la referencia.

ANEXOS

- ANEXO 1. Formulario único de correcciones y modificaciones que incluye nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud de patente de la referencia.
- ANEXO 2. Fotocopia simple de las páginas 297 a 299 y 345 a 348 de la cuarta edición del libro titulado "Diagnostic and Statistical Manual of Disorders" por la American Psychiatric Association.
- ANEXO 3. Prueba Comparativa - Declaración Juramentada debidamente Apostillada, traducida al español por traductor oficial, y legalizada la firma del traductor por el Ministerio de Relaciones Exteriores, suscrita por el señor Tsuyoshi Hirose quién es co-inventor en la solicitud de patente de la referencia.

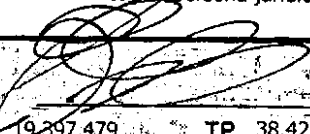
Sin otro particular me suscribo del Señor Ministro.

Cordialmente,



GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
C.C. N° 19'397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S. de la J.
Código 3667

ANEXO 1

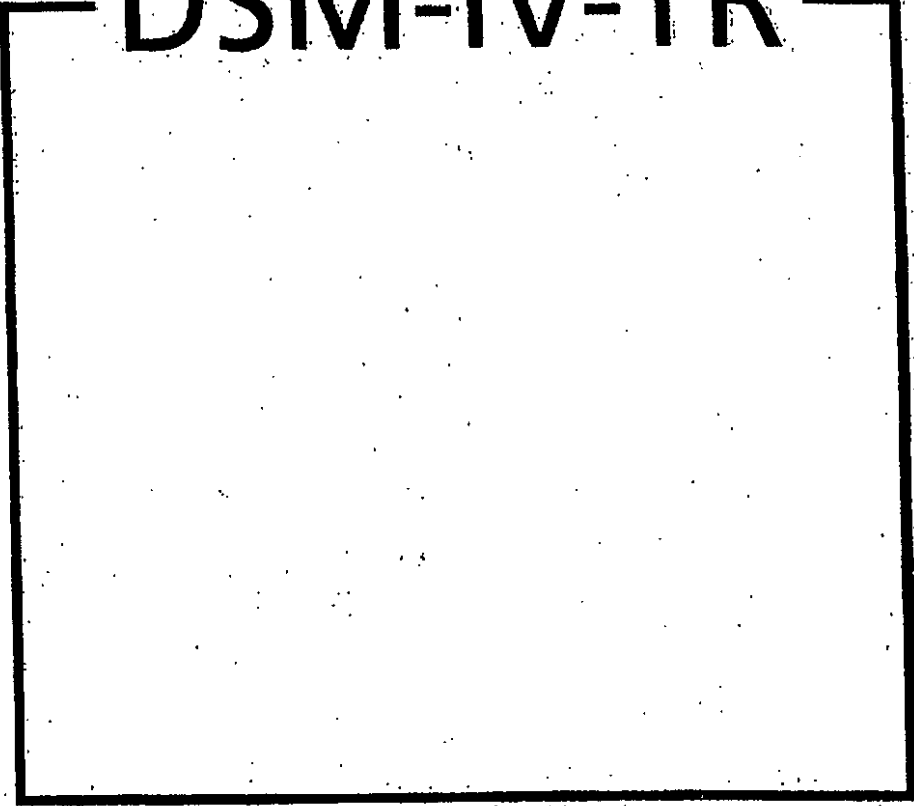
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 05-117551-A-00003-0000 Fecha: 2010-11-16 13:55:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 4		le radicación
FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES				
1 SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una Solicitud				
2 SOLICITANTE		IDENTIFICACION		
Nombre: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. Dirección: 2-9, Kanda-Tsukasacho, Chiyoda-ku, Tokio, Japón Nacionalidad o Domicilio: TOKIO, JAPÓN. Lugar de Constitución: JAPÓN. Teléfono: _____ Fax: _____ E-mail: _____		☐ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número _____		
3 REPRESENTANTE O APODERADO		IDENTIFICACION		
Nombre: GERMAN CUBILLOS MENDOZA Dirección: Calle 17 No. 8-49, Torre A, Oficina 408, Bogotá, Colombia Teléfono : 2 432835 Fax: 2 848489 E-mail: hernandonannetti@gmail.com		☒ C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro Cual _____ Número 19.397.479 TP 38.422 C.S.J.		
4 Número de expediente 05 117551A				
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Modifico las</u> <u>reivindicaciones presentadas el 14 de Mayo de 2010 como sigue:</u> <u>(ver siguientes folios)</u> _____ _____ _____ _____				
6 Comprobante de pago No. <u>10 -90,614</u> Fecha <u>2010-10-26</u>				
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa. ☐ Poder, si fuere el caso. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante sea persona jurídica.				
8 NOMBRE <u>GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA</u> FIRMA  C.C. <u>19.397.479</u> TP <u>38.422 C.S.J.</u>				
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página				

ANEXO 2

DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS

FOURTH EDITION
TEXT REVISION

—DSM-IV-TR™—



AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Copyright © 2000 American Psychiatric Association

DSM, DSM-IV, and DSM-IV-TR are trademarks of the American Psychiatric Association. Use of these terms is prohibited without permission of the American Psychiatric Association.

ALL RIGHTS RESERVED. Unless authorized in writing by the APA, no part of this book may be reproduced or used in a manner inconsistent with the APA's copyright. This prohibition applies to unauthorized uses or reproductions in any form, including electronic applications.

Correspondence regarding copyright permissions should be directed to the DSM Permissions, Office of Publishing Operations, American Psychiatric Association, 1400 K Street, N.W., Washington, DC 20005.

Manufactured in the United States of America on acid-free paper.

American Psychiatric Association
1400 K Street, N.W., Washington, DC 20005
www.psych.org

The correct citation for this book is American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.

Library of Congress Cataloging-in-Publication Data

Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV.—4th ed., text revision.

p. ; cm.

Prepared by the Task Force on DSM-IV and other committees and work groups of the American Psychiatric Association.

Includes index.

ISBN 0-89042-024-6 (casebound : alk. paper)—ISBN 0-89042-025-4 (pbk. : alk. paper)

1. Mental illness—Classification—Handbooks, manuals, etc. 2. Mental illness—Diagnosis—Handbooks, manuals, etc. I. Title: DSM-IV. II. American Psychiatric Association. III. American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV.

[DNLM: 1. Mental Disorders—classification. 2. Mental Disorders—diagnosis.

WM 15 D536 2000]

RC455.2 C4 D536 2000

616.89'075—dc21

00-024852

British Library Cataloguing in Publication Data

A CIP record is available from the British Library.

Text Design—Anne Barnes

Manufacturing—R. R. Donnelley & Sons Company



関西館

I 種

Y



1200400331710

Schizophrenia and Other Psychotic Disorders

The disorders in this section include Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, Delusional Disorder, Brief Psychotic Disorder, Shared Psychotic Disorder, Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition, Substance-Induced Psychotic Disorder, and Psychotic Disorder Not Otherwise Specified. These disorders have been grouped together to facilitate the differential diagnosis of disorders that include psychotic symptoms as a prominent aspect of their presentation. Other disorders that may present with psychotic symptoms as associated features are included elsewhere in the manual (e.g., Dementia of the Alzheimer's Type and Substance-Induced Delirium in the "Delirium, Dementia, and Amnesic and Other Cognitive Disorders" section; Major Depressive Disorder, With Psychotic Features, in the "Mood Disorders" section). Despite the fact that these disorders are grouped together in this chapter, it should be understood that psychotic symptoms are not necessarily considered to be core or fundamental features of these disorders, nor do the disorders in this section necessarily have a common etiology. In fact, a number of studies suggest closer etiological associations between Schizophrenia and other disorders that, by definition, do not present with psychotic symptoms (e.g., Schizotypal Personality Disorder).

The term *psychotic* has historically received a number of different definitions, none of which has achieved universal acceptance. The narrowest definition of *psychotic* is restricted to delusions or prominent hallucinations, with the hallucinations occurring in the absence of insight into their pathological nature. A slightly less restrictive definition would also include prominent hallucinations that the individual realizes are hallucinatory experiences. Broader still is a definition that also includes other positive symptoms of Schizophrenia (i.e., disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior). Unlike these definitions based on symptoms, the definition used in earlier classifications (e.g., DSM-II and ICD-9) was probably far too inclusive and focused on the severity of functional impairment. In that context, a mental disorder was termed "psychotic" if it resulted in "impairment that grossly interferes with the capacity to meet ordinary demands of life." The term has also previously been defined as a "loss of ego boundaries" or a "gross impairment in reality testing."

In this manual, the term *psychotic* refers to the presence of certain symptoms. However, the specific constellation of symptoms to which the term refers varies to some extent across the diagnostic categories. In Schizophrenia, Schizophreniform Disorder, Schizoaffective Disorder, and Brief Psychotic Disorder, the term *psychotic* refers to delusions, any prominent hallucinations, disorganized speech, or disorganized or catatonic behavior. In Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition and in

Substance-Induced Psychotic Disorder, *psychotic* refers to delusions or only those hallucinations that are not accompanied by insight. Finally, in Delusional Disorder and Shared Psychotic Disorder, *psychotic* is equivalent to delusional.

The following disorders are included in this section:

- ➔ Schizophrenia is a disorder that lasts for at least 6 months and includes at least 1 month of active-phase symptoms (i.e., two [or more] of the following: delusions, hallucinations, disorganized speech, grossly disorganized or catatonic behavior, negative symptoms). Definitions for the Schizophrenia subtypes (Paranoid, Disorganized, Catatonic, Undifferentiated, and Residual) are also included in this section.
- ➔ Schizophreniform Disorder is characterized by a symptomatic presentation that is equivalent to Schizophrenia except for its duration (i.e., the disturbance lasts from 1 to 6 months) and the absence of a requirement that there be a decline in functioning.
- ➔ Schizoaffective Disorder is a disorder in which a mood episode and the active-phase symptoms of Schizophrenia occur together and were preceded or are followed by at least 2 weeks of delusions or hallucinations without prominent mood symptoms.
- ➔ Delusional Disorder is characterized by at least 1 month of nonbizarre delusions without other active-phase symptoms of Schizophrenia.
- ➔ Brief Psychotic Disorder is a disorder that lasts more than 1 day and remits by 1 month.
- ➔ Shared Psychotic Disorder is characterized by the presence of a delusion in an individual who is influenced by someone else who has a longer-standing delusion with similar content.
- ➔ In Psychotic Disorder Due to a General Medical Condition, the psychotic symptoms are judged to be a direct physiological consequence of a general medical condition.
- ➔ In Substance-Induced Psychotic Disorder, the psychotic symptoms are judged to be a direct physiological consequence of a drug of abuse, a medication, or toxin exposure.
- ➔ Psychotic Disorder Not Otherwise Specified is included for classifying psychotic presentations that do not meet the criteria for any of the specific Psychotic Disorders defined in this section or psychotic symptomatology about which there is inadequate or contradictory information.

Schizophrenia

The essential features of Schizophrenia are a mixture of characteristic signs and symptoms (both positive and negative) that have been present for a significant portion of time during a 1-month period (or for a shorter time if successfully treated), with some signs of the disorder persisting for at least 6 months (Criteria A and C). These signs and symptoms are associated with marked social or occupational dysfunction (Criterion B). The disturbance is not better accounted for by Schizoaffective Disorder or a Mood Disorder With Psychotic Features and is not due to the direct physiological effects of a substance or a general medical condition (Criteria D and E). In individuals with a previous diagnosis of Autistic Disorder (or another Pervasive Developmental Disorder), the additional diagnosis of Schizophrenia is warranted

14

only if prominent delusions or hallucinations are present for at least a month (Criterion F). The characteristic symptoms of Schizophrenia involve a range of cognitive and emotional dysfunctions that include perception, inferential thinking, language and communication, behavioral monitoring, affect, fluency and productivity of thought and speech, hedonic capacity, volition and drive, and attention. No single symptom is pathognomonic of Schizophrenia; the diagnosis involves the recognition of a constellation of signs and symptoms associated with impaired occupational or social functioning.

Characteristic symptoms (Criterion A) may be conceptualized as falling into two broad categories: positive and negative. The positive symptoms appear to reflect an excess or distortion of normal functions, whereas the negative symptoms appear to reflect a diminution or loss of normal functions. The positive symptoms (Criteria A1–A4) include distortions in thought content (delusions), perception (hallucinations), language and thought process (disorganized speech), and self-monitoring of behavior (grossly disorganized or catatonic behavior). These positive symptoms may comprise two distinct dimensions, which may in turn be related to different underlying neural mechanisms and clinical correlates. The “psychotic dimension” includes delusions and hallucinations, whereas the “disorganization dimension” includes disorganized speech and behavior. Negative symptoms (Criterion A5) include restrictions in the range and intensity of emotional expression (affective flattening), in the fluency and productivity of thought and speech (alogia), and in the initiation of goal-directed behavior (avolition).

Delusions (Criterion A1) are erroneous beliefs that usually involve a misinterpretation of perceptions or experiences. Their content may include a variety of themes (e.g., persecutory, referential, somatic, religious, or grandiose). Persecutory delusions are most common; the person believes he or she is being tormented, followed, tricked, spied on, or ridiculed. Referential delusions are also common; the person believes that certain gestures, comments, passages from books, newspapers, song lyrics, or other environmental cues are specifically directed at him or her. The distinction between a delusion and a strongly held idea is sometimes difficult to make and depends in part on the degree of conviction with which the belief is held despite clear contradictory evidence regarding its veracity.

Although bizarre delusions are considered to be especially characteristic of Schizophrenia, “bizarreness” may be difficult to judge, especially across different cultures. Delusions are deemed bizarre if they are clearly implausible and not understandable and do not derive from ordinary life experiences. An example of a bizarre delusion is a person’s belief that a stranger has removed his or her internal organs and has replaced them with someone else’s organs without leaving any wounds or scars. An example of a nonbizarre delusion is a person’s false belief that he or she is under surveillance by the police. Delusions that express a loss of control over mind or body are generally considered to be bizarre; these include a person’s belief that his or her thoughts have been taken away by some outside force (“thought withdrawal”), that alien thoughts have been put into his or her mind (“thought insertion”), or that his or her body or actions are being acted on or manipulated by some outside force (“delusions of control”). If the delusions are judged to be bizarre, only this single symptom is needed to satisfy Criterion A for Schizophrenia.

Hallucinations (Criterion A2) may occur in any sensory modality (e.g., auditory,

Mood Disorders ←

The Mood Disorders section includes disorders that have a disturbance in mood as the predominant feature. The section is divided into three parts. The first part describes mood episodes (Major Depressive Episode, Manic Episode, Mixed Episode, and Hypomanic Episode) that have been included separately at the beginning of this section for convenience in diagnosing the various Mood Disorders. These episodes do not have their own diagnostic codes and cannot be diagnosed as separate entities; however, they serve as the building blocks for the disorder diagnoses. The second part describes the Mood Disorders (e.g., Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder, Bipolar I Disorder). The criteria sets for most of the Mood Disorders require the presence or absence of the mood episodes described in the first part of the section. The third part includes the specifiers that describe either the most recent mood episode or the course of recurrent episodes.

The Mood Disorders are divided into the Depressive Disorders ("unipolar depression"), the Bipolar Disorders, and two disorders based on etiology—Mood Disorder Due to a General Medical Condition and Substance-Induced Mood Disorder. The Depressive Disorders (i.e., Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder, and Depressive Disorder Not Otherwise Specified) are distinguished from the Bipolar Disorders by the fact that there is no history of ever having had a Manic, Mixed, or Hypomanic Episode. The Bipolar Disorders (i.e., Bipolar I Disorder, Bipolar II Disorder, Cyclothymic Disorder, and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified) involve the presence (or history) of Manic Episodes, Mixed Episodes, or Hypomanic Episodes, usually accompanied by the presence (or history) of Major Depressive Episodes.

Major Depressive Disorder is characterized by one or more Major Depressive Episodes (i.e., at least 2 weeks of depressed mood or loss of interest accompanied by at least four additional symptoms of depression).

Dysthymic Disorder is characterized by at least 2 years of depressed mood for more days than not, accompanied by additional depressive symptoms that do not meet criteria for a Major Depressive Episode.

Depressive Disorder Not Otherwise Specified is included for coding disorders with depressive features that do not meet criteria for Major Depressive Disorder, Dysthymic Disorder, Adjustment Disorder With Depressed Mood, or Adjustment Disorder With Mixed Anxiety and Depressed Mood (or depressive symptoms about which there is inadequate or contradictory information).

Bipolar I Disorder is characterized by one or more Manic or Mixed Episodes, usually accompanied by Major Depressive Episodes.

Bipolar II Disorder is characterized by one or more Major Depressive Episodes accompanied by at least one Hypomanic Episode.

Cyclothymic Disorder is characterized by at least 2 years of numerous periods of hypomanic symptoms that do not meet criteria for a Manic Episode and numerous periods of depressive symptoms that do not meet criteria for a Major Depressive Episode.

Bipolar Disorder Not Otherwise Specified is included for coding disorders with bipolar features that do not meet criteria for any of the specific Bipolar Disorders defined in this section (or bipolar symptoms about which there is inadequate or contradictory information).

Mood Disorder Due to a General Medical Condition is characterized by a prominent and persistent disturbance in mood that is judged to be a direct physiological consequence of a general medical condition.

Substance-Induced Mood Disorder is characterized by a prominent and persistent disturbance in mood that is judged to be a direct physiological consequence of a drug of abuse, a medication, another somatic treatment for depression, or toxin exposure.

Mood Disorder Not Otherwise Specified is included for coding disorders with mood symptoms that do not meet the criteria for any specific Mood Disorder and in which it is difficult to choose between Depressive Disorder Not Otherwise Specified and Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (e.g., acute agitation).

The specifiers described in the third part of the section are provided to increase diagnostic specificity, create more homogeneous subgroups, assist in treatment selection, and improve the prediction of prognosis. Some of the specifiers describe the clinical status of the current (or most recent) mood episode (i.e., Severity/Psychotic/Remission Specifiers), whereas others describe features of the current episode (or most recent episode if the episode is currently in partial or full remission) (i.e., Chronic, With Catatonic Features, With Melancholic Features, With Atypical Features, With Postpartum Onset). Table 1 (p. 411) indicates which episode specifiers apply to each codable Mood Disorder. Other specifiers describe the course of recurrent mood episodes (i.e., Longitudinal Course Specifiers, With Seasonal Pattern, With Rapid Cycling). Table 2 (p. 424) indicates which course specifiers apply to each codable Mood Disorder. The specifiers that indicate severity, remission, and psychotic features can be coded in the fifth digit of the diagnostic code for most of the Mood Disorders. The other specifiers cannot be coded.

The Mood Disorders section is organized as follows:

- **Mood Episodes**
 - Major Depressive Episode (p. 349)
 - Manic Episode (p. 357)
 - Mixed Episode (p. 362)
 - Hypomanic Episode (p. 365)
- **Depressive Disorders**
 - 296.xx Major Depressive Disorder (p. 369)
 - 300.4 Dysthymic Disorder (p. 376)
 - 311 Depressive Disorder Not Otherwise Specified (p. 381)

Mood Disorders

347

17

- **Bipolar Disorders**
 - 296.xx Bipolar I Disorder (p. 382)
 - 296.89 Bipolar II Disorder (p. 392)
 - 301.13 Cyclothymic Disorder (p. 398)
 - 296.80 Bipolar Disorder Not Otherwise Specified (p. 400)
- **Other Mood Disorders**
 - 293.83 Mood Disorder Due to . . . [*Indicate the General Medical Condition*] (p. 401)
 - 29x.xx Substance-Induced Mood Disorder (p. 405)
 - 296.90 Mood Disorder Not Otherwise Specified (p. 410)
- **Specifiers describing the clinical status of the current (or most recent) mood episode**
 - Mild, Moderate, Severe Without Psychotic Features, Severe With Psychotic Features, In Partial Remission, In Full Remission (for Major Depressive Episode, p. 411; for Manic Episode, p. 413; for Mixed Episode, p. 415)
- **Specifiers describing features of the current episode (or most recent episode if currently in partial or full remission)**
 - Chronic (p. 417)
 - With Catatonic Features (p. 417)
 - With Melancholic Features (p. 419)
 - With Atypical Features (p. 420)
 - With Postpartum Onset (p. 422)
- **Specifiers describing course of recurrent episodes**
 - Longitudinal Course Specifiers (With and Without Full Interepisode Recovery) (p. 424)
 - With Seasonal Pattern (p. 425)
 - With Rapid Cycling (p. 427)

Recording Procedures for Major Depressive Disorder and Bipolar I and Bipolar II Disorders

Selecting diagnostic codes. The diagnostic codes are selected as follows:

For Major Depressive Disorder:

1. The first three digits are 296.
2. The fourth digit is either 2 (if there is only a single Major Depressive Episode) or 3 (if there are recurrent Major Depressive Episodes).
3. The fifth digit indicates the severity of the current Major Depressive Episode if full criteria are met as follows: 1 for Mild severity, 2 for Moderate severity, 3 for Severe Without Psychotic Features, 4 for Severe With Psychotic Features. If full criteria are not currently met for a Major Depressive Episode, the fifth digit indicates the current clinical status of the Major Depressive Disorder as follows: 5 for In Partial Remission, 6 for In Full Remission. If current severity or clinical status is unspecified, the fifth digit is 0.

For Bipolar I Disorder:

1. The first three digits are also 296.
2. The fourth digit is 0 if there is a single Manic Episode. For recurrent episodes, the fourth digit indicates the nature of the current episode (or, if the Bipolar I Disorder is currently in partial or full remission, the nature of the most recent episode) as follows: 4 if the current or most recent episode is a Hypomanic Episode or a Manic Episode, 6 if it is a Mixed Episode, 5 if it is a Major Depressive Episode, and 7 if the current or most recent episode is Unspecified.
3. The fifth digit (except for Bipolar I Disorder, Most Recent Episode Hypomanic, and Bipolar I Disorder, Most Recent Episode Unspecified) indicates the severity of the current episode if full criteria are met for a Manic, Mixed, or Major Depressive Episode as follows: 1 for Mild severity, 2 for Moderate severity, 3 for Severe Without Psychotic Features, 4 for Severe With Psychotic Features. If full criteria are not met for a Manic, Mixed, or Major Depressive Episode, the fifth digit indicates the current clinical status of the Bipolar I Disorder as follows: 5 for In Partial Remission, 6 for In Full Remission. If current severity or clinical status is unspecified, the fifth digit is 0. For Bipolar I Disorder, Most Recent Episode Hypomanic, the fifth digit is always 0. For Bipolar Disorder, Most Recent Episode Unspecified, there is no fifth digit.

For Bipolar II Disorder, the diagnostic code is 296.89.

Recording the name of the diagnosis. In recording the name of a diagnosis, terms should be listed in the following order:

1. Name of disorder (e.g., Major Depressive Disorder, Bipolar Disorder)
2. Specifiers coded in the fourth digit (e.g., Recurrent, Most Recent Episode Manic)
3. Specifiers coded in the fifth digit (e.g., Mild, Severe With Psychotic Features, In Partial Remission)
4. As many specifiers (without codes) as apply to the current or most recent episode (e.g., With Melancholic Features, With Postpartum Onset)
5. As many specifiers (without codes) as apply to the course of recurrent episodes (e.g., With Seasonal Pattern, With Rapid Cycling)

The following examples illustrate how to record a Mood Disorder diagnosis with specifiers:

- 296.32 Major Depressive Disorder, Recurrent, Moderate, With Atypical Features, With Seasonal Pattern, With Full Interepisode Recovery
- 296.54 Bipolar I Disorder, Most Recent Episode Depressed, Severe With Psychotic Features, With Melancholic Features, With Rapid Cycling

ANEXO 3

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 11.333 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES, realizada por María Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 3 de agosto de 2009.

DECLARACIÓN JURAMENTADA DEL SR. TSUYOSHI HIROSE. Legalizaciones subsiguientes.

EN LA OFICINA DE PATENTES DE COLOMBIA

Solicitud No. 05 117551

Radicada el: 21 de noviembre de 2005.

PARA: DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL ÁNIMO

[CARBOSTYRIL DERIVATIVES AND MOOD STABILIZERS FOR TREATING MOOD DISORDERS]

DECLARACIÓN

Yo, Tsuyoshi Hirose, por la presente declaro y manifiesto:

QUE soy ciudadano japonés, residente en 8-9-502, Sakoichiban-cho, Tokushima-shi 770-0021;

QUE recibí el grado de PH.D en Ciencia Medicinal en 2005 de la Facultad de Medicina de la Universidad de Nagoya;

QUE desde 1984 he trabajado para Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. donde ocupo el cargo de Líder, con responsabilidad para planear, dirigir e interpretar estudios de compuestos farmacéuticos, en particular los que se mencionan en esta Declaración.

Con el fin de demostrar los efectos inesperadamente superiores de la presente invención, yo hice, o bajo mi supervisión se hizo el siguiente experimento comparativo.

Entregamos los datos en comparación de los agentes combinados que se mencionan en las reivindicaciones 6 y 7 de WO 02/087590, es decir, la combinación de topiramato y un antipsicótico atípico (olanzapina, clozapina, risperidona), versus las presentes combinaciones inventivas, es decir, topiramato y aripiprazol.

EVALUACIÓN DE EFECTOS EN LA INHIBICIÓN DE LOCOMOCIÓN EN RATONES

(a) Método

Se emplearon ratones ddY machos de cinco semanas. Se suspendió aripiprazol y cada antipsicótico atípico (olanzapina, clozapina y risperidona) en 5% solución en agua destilada de goma arábica; se disolvió topiramato en 0,9% de salina fisiológica. Se diluyó una solución para inyección de metanfetamina (3mg / 10 ml) con salina para uso.

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

Como aparato medidor de actividad se usó un Supermex (MUROMACHI KIKAI CO., LTD). Se midió la actividad dentro del cilindro de acrílico de 25 cm de diámetro y 25 cm de alto. A los ratones se les administró aripiprazol (0,1 mg/kg) o cada uno de los psicóticos atípicos o solvente por vía oral. Cuarenta minutos después se administró topiramato (20 mg/kg) y salina por vía intraperitoneal. Cada ratón se puso durante 20 minutos en un campo abierto con el fin de que se aclimatara al nuevo ambiente.

Luego se inyectó metanfetamina (3 mg/kg) en el cuello a cada grupo excepto al grupo al que se administró el solvente. El conteo de actividad durante 1 hora luego de la inyección se hizo de manera acumulada. En términos del grupo administrado con el solvente, solo la misma cantidad de salina fue inyectada en el cuello por vía subcutánea.

El conteo para una hora después de la administración de metanfetamina se acumuló para cada grupo para calcular los valores promedio y los errores estándar. Se utilizó la prueba-t de dos colas para examinar estadísticamente la diferencia con respecto a cada grupo tratado con AAP + Topiramato + metanfetamina vs. grupo tratado con AAP + metanfetamina, así como vs. el grupo tratado solo con metanfetamina.

Todo el análisis estadístico se hizo con el sistema SAS para Windows, Versión 9.1

(b) Resultados y Discusión

La Tabla 1 siguiente muestra los resultados.

Tabla 1. Efectos del tratamiento combinado de cada antipsicótico y topiramato en hiper-locomoción inducida por metanfetamina en ratones.

Tratamiento	Dosis (mg/kg)	N	Conteos de locomoción durante 60 min. (promedio ± S.E.M.)
Vehículo 1 + vehículo 2+vehículo 2	0 + 0 + 0	6	837,7 ± 99,7
Vehículo 1+vehículo2+Metanfetamina	0 + 0 + 3	6	15941,5 ± 1125,6 ^{sss}
Aripiprazol+vehículo2+Metanfetamina	0,1+0+3	6	15727,7 ± 1141,4
Olanzapina+vehículo2+Metanfetamina	0,2 + 0 + 3	6	13049,2 ± 1119,6
Clozapina+vehículo2+Metanfetamina	3 + 0 + 3	6	11686,8 ± 1862,7
Risperidona+vehículo2+Metanfetamina	0,01 + 0 + 3	6	13844,7 ± 1403,8
Aripiprazol+Topiramato+Metanfetamina	0,1 + 20 + 3	6	8270,0 ± 2076,4 ^{*,##}
Olanzapina+Topiramato+Metanfetamina	0,2 + 20 + 3	6	13805,8 ± 1289,4
Clozapina+Topiramato+Metanfetamina	3 + 20 + 3	6	14372,2 ± 784,3
Risperidona+Topiramato+Metanfetamina	0,01 + 20 + 3	6	15199,3 ± 1071,6

Vehículo 1: 5% agua destilada en goma arábica, Vehículo 2: 0,9% salina fisiológica.

Cada antipsicótico fue administrado oralmente durante 1 hora, se inyectó topiramato por vía intraperitoneal 20 minutos antes de hacer la medición de locomoción, respectivamente.

Maria Mercedes Uribe
Resolución No. 100001-2010
10 NOV 2010
MAYARU CUNTA
LINA MARIA RODRIGUEZ MARTINEZ
BOGOTÁ, REPÚBLICA DE COLOMBIA

La locomoción se midió durante 60 minutos después de la inyección de metanfetamina. La metanfetamina se inyectó por vía subcutánea, inmediatamente antes de la medición
^{SSS} $P < 0,001$ vs grupo tratado solo con el vehículo (prueba-t de dos colas). ^{**} $P < 0,001$ vs grupo tratado con aripiprazol y metanfetamina (prueba t de dos colas), ^{##} $P < 0,01$ vs. grupo tratado solo con metanfetamina (prueba-t de dos colas)

Tal como se muestra en la Tabla 1, la actividad MAP fue suprimida de manera considerable por aripiprazol + topiramato (20 mg). En particular, se estableció claramente que la combinación de aripiprazol y topiramato (seleccionada como representante de estabilizadores del ánimo) es significativamente superior al solo uso de aripiprazol en el modelo animal de la Enfermedad del Trastorno Bipolar.

De otra parte, las demás combinaciones de AAP y topiramato que se probaron, es decir, olanzapina + topiramato, clozapina + topiramato y risperidona + topiramato no mostraron ninguna supresión significativa de locomoción.

De este modo hemos comprobado que el agente combinado de la presente invención es mucho más superior que las combinaciones que se describen específicamente en D1 con respecto al modelo de enfermedad animal para Trastorno Bipolar que es una clase de trastorno del Ánimo.

Por lo tanto, consideramos que la presente invención es permisible al menos como invención de selección.

Firmado hoy 1 de julio de 2009.

(Firma) Tsuyoshi Hirose

Registro No. 861 de 2009

RECONOCIMIENTO NOTARIAL



El presente certifica que Katsuhisa MEREN abogado de Tsuyoshi Hirose declaró en mi presencia que dicho Tsuyoshi Hirose firmó el documento adjunto y que su firma es auténtica y verdadera.

Dado hoy 6 de julio de 2009

(FIRMA) Masakazu Watanabe (SELLO CUADRADO)

(SELLO OVALADO) NOTARIO – Oficina Notarial. Asuntos Legales de Tokio. No. 1-10, Nihombashi, Kabuto-cho, Chuo-ku, Tokio, Japón.

María Mercedes Uribe T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

LEGALIZACIÓN

APOSTILLE

(Convención de La Haya, 5 octubre, 1961)

1. País: JAPÓN
Este documento público
2. fue suscrito por MASAKAZU WATANABE
3. quien actúa en capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos legales de Tokio.
4. lleva el sello de: MASAKAZU WATANABE, Notario

Certificado

5. en Tokio
6. hoy 6 de julio de 2009
7. por el Ministro de Relaciones Exteriores
8. 09- No. 003090
9. Sello
10. Firma
Kazutoyo OYABE
Por el Ministro de Relaciones Exteriores

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 (OF. 201) PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 218 1007 - 623 3301

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.
C.C. 41.319.274 BOGOTÁ
TRADUCTORA/INTÉRPRETE OFICIAL
RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA
FIN DE LA TRADUCCION OFICIAL NO. 11.333



María Mercedes Urícochea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ACUÑA
RECIBO DE ENTREGA
DEL 17-8-90

2009 AGO -6 P 2:23

947649

YCA
JEFE DE REALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Maria Guadalupe
CUBA FILIA BOGOTA D.C. EN EL
BOGOTA D.C. BOGOTA D.C.
AS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIA CUARTA DEL MUNICIPIO DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE ESTE DOCUMENTO CONFORME CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO EN VISTA
10 NOV 2010
NOTARIA CUARTA
LINA MARIA RODRIGUEZ MARTINEZ
BOGOTA D.C. BOGOTA D.C. BOGOTA D.C.

IN THE COLOMBIA PATENT OFFICE

Application Number: N° 05 117551

Filed: November 21, 2005

For: CARBOSTYRIL DERIVATIVES AND MOOD STABILIZERS FOR
TREATING MOOD DISORDERS

DECLARATION

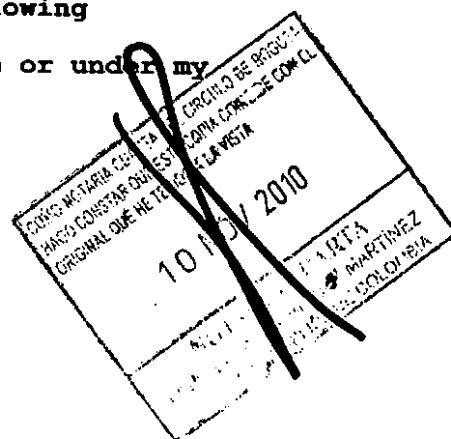
I, Tsuyoshi Hirose, hereby declare and state:

THAT I am a citizen of Japan, residing at 8-9-502,
Sakoichiban-cho, Tokushima-shi 770-0021;

THAT I have received the degree of Ph. D. of
Medicinal Science in 2005 from Nagoya University School
of Medicine;

THAT I have been employed by Otsuka
Pharmaceutical Co., Ltd., since 1984, where I hold a
position as Leader, with responsibility for planning,
conducting, and interpreting studies of pharmaceutical
compounds, in particular those discussed in this
declaration.

In order to show the unexpectedly superior
effects of the present invention, the following
comparative experiment was conducted by me or under my
supervision.



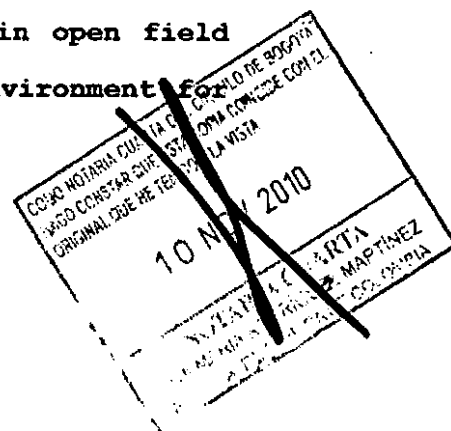
We submit such data as comparing the combined agents set forth in claims 6 and 7 of WO02/087590, i.e. combination of topiramate and an atypical antipsychotic (olanzapine, clozapine, risperidone) versus the present inventive combinations, i.e. topiramate and aripiprazole.

THE EVALUATION OF EFFECTS ON LOCOMOTION INHIBITION OF MICE

(a) Method

Five-week-old Male ddY mice were used. Aripiprazole and each atypical antipsychotics (olanzapine, clozapine and risperidone) were suspended in 5% gum-arabic distilled water solution; topiramate was dissolved in 0.9 % physiological saline. A solution for injection of methamphetamine (3mg/10 ml) was diluted with saline for use.

Supermex (MUROMACHI KIKAI CO., LTD.) was used as an activity measuring apparatus. The activity within acryl cylinder of 25-centimeter diameter and 25-centimeter high was measured. Aripiprazole (0.1mg/kg) or each one of the atypical psychotics, or solvent was orally administered to mice. Forty minutes later, topiramate (20mg/kg) and saline were intraperitoneally administered. Each one mouse was placed in open field in order to be acclimatized to the new environment for



20 minutes.

Methamphetamine (3mg/kg) was subsequently injected in the neck to each group other than the group administered with the solvent. Activity count for 1 hour right after the injection was accumulatedly measured. In terms of the solvent-administered group, only the same amount of saline was subcutaneously injected in the neck.

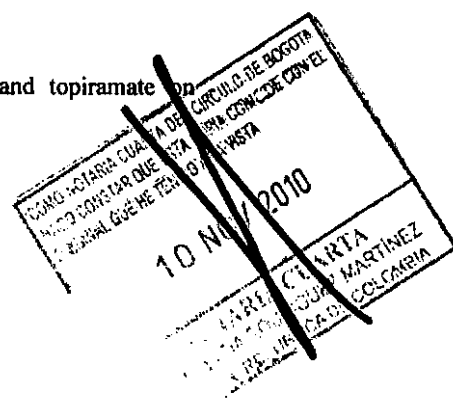
The count for 1 hour after the methamphetamine administration were accumulated for each group to calculate average values and standard errors. Two-tailed t-test was used to statistically examine the difference with regard to each AAP + Topiramate + methamphetamine treated group vs. AAP + methamphetamine treated group as well as vs. Methamphetamine alone group.

All the statistical analysis was carried out by SAS system for Windows, Release 9.1.

(b) Results and Discussion

Results are shown in Table 1 below.

Table 1 Effects of combined treatment of each antipsychotics and topiramate on methamphetamine-induced hyperlocomotion in mice



Treatment	Dose (mg/kg)	N	Locomotor counts during 60 min (mean $\pm$ S.E.M)
Vehicle 1 + Vehicle 2 + Vehicle 2	0 + 0 + 0	6	837.7 $\pm$ 99.7
Vehicle 1 + Vehicle 2 + Methamphetamine	0 + 0 + 3	6	15941.5 $\pm$ 1125.6 ^{***}
Aripiprazole + Vehicle 2 + Methamphetamine	0.1 + 0 + 3	6	15727.7 $\pm$ 1141.4
Olanzapine + Vehicle 2 + Methamphetamine	0.2 + 0 + 3	6	13049.2 $\pm$ 1119.6
Clozapine + Vehicle 2 + Methamphetamine	3 + 0 + 3	6	11686.8 $\pm$ 1862.7
Risperidone + Vehicle 2 + Methamphetamine	0.01 + 0 + 3	6	13844.7 $\pm$ 1403.8
Aripiprazole + Topiramate + Methamphetamine	0.1 + 20 + 3	6	8270.0 $\pm$ 2076.4 ^{**,##}
Olanzapine + Topiramate + Methamphetamine	0.2 + 20 + 3	6	13805.8 $\pm$ 1289.4
Clozapine + Topiramate + Methamphetamine	3 + 20 + 3	6	14372.2 $\pm$ 784.3
Risperidone + Topiramate + Methamphetamine	0.01 + 20 + 3	6	15199.3 $\pm$ 1071.6

Vehicle 1: 5% gum-arabic distilled water, Vehicle 2: 0.9% physiological saline.

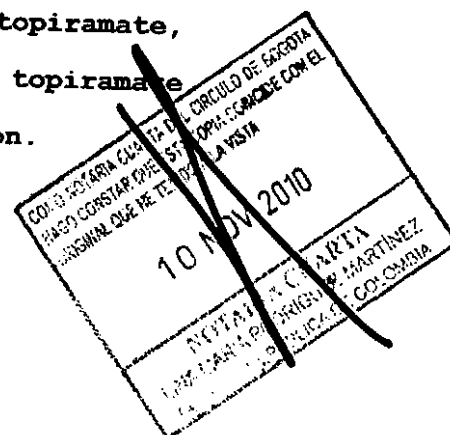
Each antipsychotics were orally administered 1 hr, topiramate was intraperitoneally injected 20 min before the locomotor measurement, respectively.

Methamphetamine was subcutaneously injected immediately before the measurement, Locomotor was measured during 60 min after methamphetamine injection.

^{***} $P < 0.001$ vs. Vehicle treated alone group (two-tailed t-test). ^{**} $P < 0.001$ vs. Aripiprazole and methamphetamine treated group (two-tailed t test), ^{##} $P < 0.01$ vs. Methamphetamine alone group (two-tailed t-test).

As shown in the Table 1, MAP activity was significantly suppressed by aripiprazole + topiramate (20 mg). Namely, it is clearly established that the combination of aripiprazole and topiramate (selected as a representative of mood stabilizers) is significantly superior to the single use of aripiprazole in Bipolar Disorder Disease animal model.

On the other hand, the other combinations of AAPs + topiramate tested, i.e. olanzapine + topiramate, clozapine + topiramate and risperidone + topiramate showed no significant suppression of locomotion.



We have thus clearly proved that the present inventive combined agent is by far superior to the combinations specifically disclosed in D1 with regard to the animal disease model for Bipolar Disorder which is one kind of Mood disorder.

Accordingly, we believe that the present invention is allowable at least as selection invention.

Signed this 1st day of July , 2009.

Tsuyoshi Hirase
(Tsuyoshi Hirase)
10 JUL 2010
MARTINEZ
TLOXAPABA

Registration No. 861 of 2009

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Katsuhisa MEREN
an attorney-in-fact of Tsuyoshi Hirose

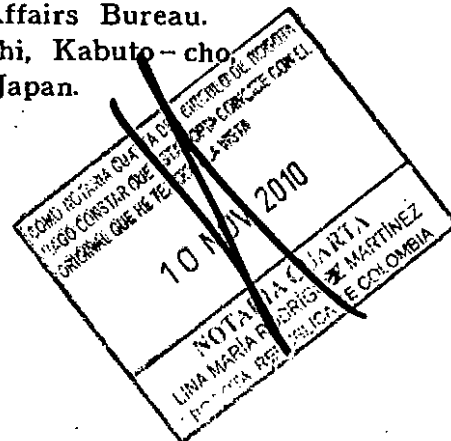
declared in my very presence that said Tsuyoshi Hirose
had signed to the attached document and so the signature
was true and genuine.

Dated this 6th day of July , 2009



Masakazu Watanabe 
Masakazu Watanabe

Notary, attached to
The Tokyo Legal Affairs Bureau.
No. 1 - 10, Nihombashi, Kabuto - cho
Chuo - ku, Tokyo, Japan.



平成 21 年 登 簿 第 861 号
認 証

囑託人 廣瀬 毅は、別添文書における署名が自己のものに相違ない旨、
代理人目連勝久 を通じ、本公証人に対し自認した。

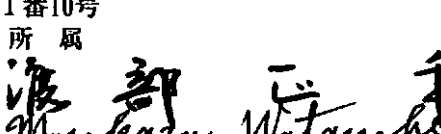
よって、これを認証する。

平成 21 年 7 月 6 日、本公証人役場において

東京都中央区日本橋兜町 1 番 10 号

東京法務局 所 属

公 証 人
Notary


Masakazu Watanabe

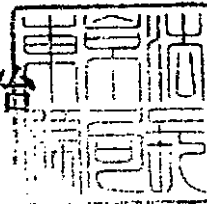

証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、
真実のものであることを証明する。

平成 21 年 7 月 6 日

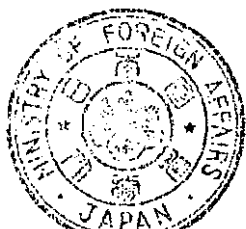
東京法務局長

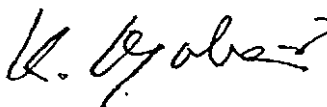
五十嵐義治



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document
2. has been signed by Masakazu Watanabe
3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
4. bears the seal/stamp of Masakazu Watanabe, Notary
5. at Tokyo
6. July 6, 2009
7. by the Ministry of Foreign Affairs
8. 09- N^o 003090
9. Seal/stamp:
10. Signature




Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

