

**G. HOLLMANN RESTREPO
ABOGADOS LTDA.**

Señora

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo Industria y Turismo

E. S. D.

228
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-027339- -00007-0000

Fecha: 2008-03-14 15:10:36 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act 444 RESPUESTAALQUE Folia: 5

Ref.: Expediente No. **03.027.339**

Solicitud de Patente PCT entrada fase nacional para: **ASOCIACIÓN DE UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR CB1 Y DE SIBUTRAMINA, LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS CONTIENEN PARA EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD**

Solicitante: **AVENTIS PHARMA S.A.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

LUIS PATIÑO LEIVA, mayor de edad, identificado y domiciliado como aparece al pie de mi firma, en atención a su oficio No. 16516 Notificado el 21 de Diciembre de 2007, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

Claridad de la solicitud

Siguiendo la sugerencia del señor examinador, el título de la invención ha sido modificado como Asociación de un antagonista del receptor CB1 y de Sibutramina, las composiciones farmacéuticas que los contienen para el tratamiento de la obesidad.

Presento igualmente un nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 2 reivindicaciones dirigido a una composición farmacéutica que contiene un antagonista CB1 debidamente especificado y sibutramina. Por lo tanto, las objeciones sobre el capítulo reivindicatorio deben tenerse como superadas toda vez que el antagonista CB1 ha sido claramente definido y las reivindicaciones 1 y 2 están dirigidas a una composición farmacéutica.

Igualmente, pongo de presente que el nuevo capítulo reivindicatorio se modificó teniendo en cuenta el único ejemplo descrito en la descripción. Por lo tanto, existe sustento descriptivo suficiente para la composición farmacéutica reivindicada.

Nivel Inventivo

En cuanto al nivel inventivo, pongo de presente a su despacho que la composición reivindicada no había sido descrita ni sugerida por ninguno de los documentos del estado de la técnica. Igualmente, pongo de presente que la combinación de dos principios activos siempre es impredecible toda vez que se pueden obtener diferentes efectos tales como aditivo, sinérgico o incluso antagonista. Lo anterior se deduce claramente del Manual Andino de Patentes donde se establece como un indicio del nivel inventivo, *el carácter inesperado del resultado*¹. De hecho, en la presente solicitud se observa claramente el efecto sinérgico obtenido con la composición farmacéutica reivindicada.

Anexos

- Formulario de modificaciones
- Recibo de Pago
- Nuevo Capítulo Reivindicatorio

De la Señora Jefe,



C.C. No. 2.930.616 de Bogotá

T.P.A. No. 2698 del C. Sup. de la Judicatura

Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308 Santa Fe de Bogotá

Teléfonos: 6161948

14 MAR 2008

¹ Manual Andino de Patentes. Indicios de Nivel Inventivo. Pág. 81.

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

① SOLICITUD DE:

☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

②

Nombre: AVENTIS PHARMA S.A.	IDENTIFICACIÓN
Dirección: 20 Avenue Raymond Aron F-92160 Antony Francia	C.C. ☐ NIT ☐
Domicilio: F-92160 Antony Francia	C.E. ☐ Otro ☐
Lugar de Constitución: Francia	Cual _____
Teléfono: _____ Fax: _____	Número _____
E-mail: _____	

③ REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: LUIS PATIÑO LEYVA	IDENTIFICACIÓN
Dirección: Carrera 11A No. 94-76 Oficina 308	C.C. ☒ NIT ☐
Teléfono: 616 19 48 Fax: 616 39 76	C.E. ☐ Otro ☐
E-mail: gustavo_hollmann@etb.com	Cual _____
	Número <u>2.930.616</u> TPA <u>2698</u>

④ Número de Expediente: **03.027.339**

⑤ Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevo capítulo reivindicatorio sobre el cual solicito se realice el examen de patentabilidad

⑥ Comprobante de pago No. 08-20,688 Fecha 10 de marzo de 2008

⑦ Anexos:

☒ Comprobante de pago de la tasa.

☐ Poderes si fuere el caso, junto con la sustitución de los mismos a mi favor.

☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas

☒ Nuevo capítulo reivindicatorio

⑧

NOMBRE <u>LUIS PATIÑO LEIVA</u>	FIRMA 
	CC 2.930.616 de Bogotá - TPA 2698 CSJ

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página - LPL/P20145

14 MAR. 2008

20145

231

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-027339-00007-0000

Fecha: 2008-03-14 15:10:36 Dep. 2020 NULCRACION
 Ira 11 PATENTILYII Eve: 379 FASENACIONAL
 Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 20,688
 FECHA : MARZO 10 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JAIRO SANCHEZ	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4583469	10/03/2008	206,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

232

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende un antagonista CB1 que es

1-[bis (4-clorofenil) metil]-3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil) metileno] azetidina

Sus isómeros ópticos, sus sales farmacéuticamente aceptables y sibutramina, sus hidratos y una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica que comprende un antagonista CB1 que es

1-[bis (4-clorofenil) metil]-3-[(3,5-difluorofenil) (metilsulfonil) metileno] azetidina

Sus isómeros ópticos y sus sales farmacéuticamente aceptables y sibutramina, sus hidratos y una de sus sales farmacéuticamente aceptables en estado puro o con uno o varios diluyentes y/o adyuvantes compatibles y farmacológicamente aceptables y/o eventualmente en asociación con otro producto farmacéuticamente compatible y fisiológicamente activo

233

198.

La 1-benzhydryl-3-{{3-(4-bromo-propyloxy)phényl}méthanesulfonyl-méthylène}-azétidine peut être préparée de la manière suivante : A une solution de 500 mg de 1-benzhydryl-3-{{3-(3-hydroxyphényl)(méthylsulfonyl)méthylène}azétidine dans 10 cm³ de méthyl-éthylcétone, on ajoute successivement à une température voisine de 20°C, sous atmosphère inerte d'argon, 0,5 cm³ de 1,3-dibromopropane et 255 mg de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant, sous atmosphère inerte d'argon, pendant 7 heures, puis laissé à une température voisine de 20°C pendant environ 4 jours. Le mélange réactionnel est filtré sur verre fritté garni de célite. Le résidu solide est rincé avec de l'acétate d'éthyle, puis le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (10 kPa) à une température voisine de 40°C. L'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie à pression atmosphérique sur 40 g de silice (0,063-0,200 mm) contenus dans une colonne de 3 cm de diamètre en éluant avec un mélange méthanol-dichlorométhane (0,5-99,5 en volumes). Les fractions (10 cm³) ne contenant que le produit cherché sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (0,27 kPa) à 40°C pendant 2 heures. On obtient ainsi 511,1 mg de 1-benzhydryl-3-{{3-(4-bromo-propyloxy)phényl}méthanesulfonyl-méthylène}-azétidine sous forme d'une meringue brune.

Les médicaments selon l'invention sont constitués par un composé de formule (I) ou un isomère ou un sel d'un tel composé, à l'état pur ou sous forme d'une composition dans laquelle il est associé à tout autre produit pharmaceutiquement compatible, pouvant être inerte ou physiologiquement actif. Les médicaments selon l'invention peuvent être employés par voie orale, parentérale, rectale ou topique.

Comme compositions solides pour administration orale, peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (capsules de gélatine, cachets) ou des granulés. Dans ces compositions, le principe actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants inertes, tels que amidon, cellulose, saccharose, lactose ou silice, sous courant d'argon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un ou plusieurs lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le talc, un colorant, un enrobage (dragées) ou un vernis.

234

- 1-benzhydryl-3-[(3-iodophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhoxyphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(3-trifluorométhylphényl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl](méthylsulfonyl)méthylène]azéti-
5 dine,
- 1-benzhydryl-3-[(3,5-dibromophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-méthoxycarbonylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-cyanophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-benzhydryl-3-[(3-carbamoylphényl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 10 1-benzhydryl-3-[(méthylsulfonyl)(naph-1-yl)(méthylsulfonyl)méthylène]azétidine,
- 1-[bis(4-chlorophényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- 1-[bis(4-méthoxyphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
lène]azétidine,
- 15 1-[bis(4-méthylphényl)méthyl]-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]
azétidine,
- (RS)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
(phényl)méthyl]azétidine,
- (R)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
20 (phényl)méthyl]azétidine,
- (S)-3-[(3,5-difluorophényl)(méthylsulfonyl)méthylène]-1-[(4-méthoxyphényl)
(phényl)méthyl]azétidine,

In the matter of European Patent No. 01328269 in the name of Aventis Pharma S.A.
Opposition by Merck & Co., Inc.

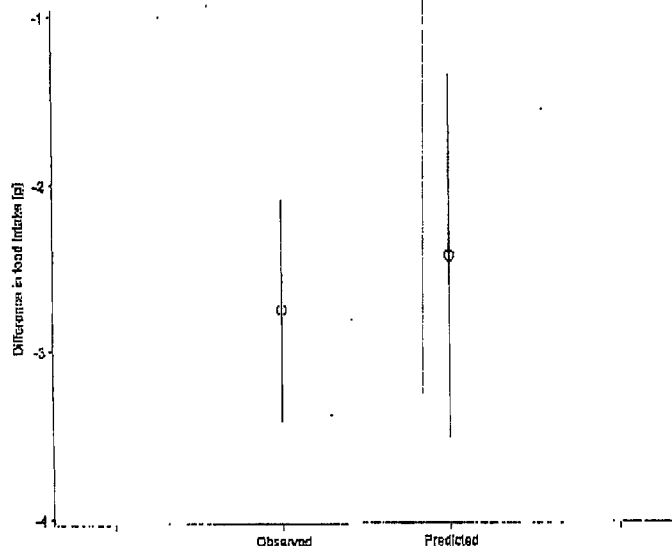
I am an Associate Director of Statistics at Merck Research Laboratories in Rahway, NJ. I have been employed by Merck for 7 years. I have a BS in Applied Mathematics from Carnegie-Mellon University, and a MS and PhD in Statistics from the University of Minnesota. My current responsibilities include managerial and scientific oversight for the statistical team for clinical drug development projects in the field of obesity. My team is responsible for guiding study design, determination of appropriate statistical methodology and appropriate and accurate analysis of data. I am the author of 7 papers and presenter or co-author on 18 presentations. A list of my publications is attached.

I have read a certified translation of European Patent Application No. EP-1-328-269-B1 and have been asked to comment on the effect of the co-administration of sibutramine and the CB1 antagonist. I have carefully reviewed the data presented in the patent application and believe that these data are not supportive of a synergistic effect, and that when the two compounds are co-administered, their combined effect is just the additive effect of the two compounds given individually.

The data presented in EP 1 328 269 B1, page 14-15 are as follows:

Treatment	Food intake (g) (Mean $\pm$ SE)	Food intake (g) Difference from Vehicle	Comparison to Vehicle (p-Value)
Vehicle	25.52 $\pm$ 0.30		-
Sibutramine 3 mg/kg	24.60 $\pm$ 0.32	-0.92	<0.05
CB1 antagonist 0.6 mg/kg	24.00 $\pm$ 0.24	-1.52	<0.01
Sibutramine (3 mg/kg) + CB1 antagonist (0.6 mg/kg)	22.76 $\pm$ 0.02	-2.76	<0.0001
SE = Standard Error			

If there was an additive effect of sibutramine and the CB1 antagonist, the difference from vehicle in food intake would be $-0.92 + -1.52 = -2.44$ g, as compared to the observed difference of -2.76 g. The issue for consideration is whether the difference between -2.44 g and -2.76 g is statistically significant or not. Based on the available data, the following figure depicts the observed (-2.76 g) and predicted (-2.44 g) differences along with approximated 95% confidence intervals. The intervals are approximate: since the specific sample sizes of each treatment group were not provided, these intervals were computed assuming 13 animals per group, the mid-point of the stated range of group sizes (12-14).



Furthermore, statistical between-group comparisons can be recomputed from the available results, as follows:

Treatment	Food Intake (g)				
	Mean	SE	SD	Difference from Vehicle	p-Value
Vehicle	25.52	0.30	1.08	-	-
Sibutramine	24.60	0.32	1.15	0.92	0.046
CB1 antagonist	24.00	0.24	0.87	1.52	0.001
Sibutramine + CB1 antagonist	22.76	0.02	0.07	2.76	<0.001

These recomputed p-values generally agree with those presented in the application. These results were computed using two-sample t-tests assuming unequal variance in the two groups (Sachs, 1984).

The data can also be analysed using an analysis of variance (ANOVA) model, which would increase the precision of the results because all of the data would be used in estimating experimental variability. Although the raw data are not provided in the application, with the assumption of 13 animals per treatment group, there is sufficient information provided to estimate the ANOVA (Kuehl, 1994). Using the ANOVA, the non-additive effect of the combination using an analysis of variance (ANOVA) can be tested. The following is an approximate ANOVA table:

Factor	df	SS	MS	F	p-Value
CB1	1	36.69	36.69	41.68	<0.001
Sibutramine	1	15.16	15.16	17.22	<0.001
Sibutramine*CB1	1	0.33	0.33	0.38	0.542
Error	48	42.26	0.88		
df = Degrees of Freedom					
SS = Sums of Squares (computed as per Kuehl, 1994)					
MS = Mean Square (SS/df)					
F = F statistic (MS of term / MS error)					

237

The tests of the effects for both the CB1 antagonist and sibutramine are significant ($p < 0.001$ for each). The test of the interaction between the CB1 antagonist and sibutramine is not significant ($p = 0.542$). Therefore, the combination of sibutramine and the CB1 antagonist does not induce a synergistic effect on food intake.

Signed,

Bret J. Mussler

Bret J. Mussler, Ph.D.
April 25, 2006

References

- Sachs, L. (1984). *Applied Statistics: A Handbook of Techniques*, 2nd Edition, Springer-Verlag.
- Kuehl, R. (1994). *Statistical Principles of Research Design and Analysis*, Duxbury Press.