

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____

S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 04-008463-00009-0000
Fec: 2006-08-28 16:07:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
Ins. 11 PATENTE/II
Evo: 370 FASENACIONAL/II
Act 449 RESPUESOPOSICI
Folios: 11

Referencia: Expediente No. 04.008.463

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Antranilamidas artropocidas"

Solicitante: E.I. du Pont de Nemours and Company

RESPUESTA A LA OPOSICION PRESENTADA POR TECNOQUIMICAS S.A. CON FUNDAMENTO
EN LA PUBLICACION HECHA EN LA GACETA NO. 555
DEL 31 DE AGOSTO DE 2005

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad E.I. du Pont de Nemours and Company, manifiesto que dentro del término de prórroga, doy respuesta al Oficio 3797, notificado por fijación en lista No. 130 del 31 de marzo de 2006, por medio del cual se me corre traslado de la oposición presentada contra la solicitud de patente referida.

1. SOLICITUD

Frente a la oposición presentada por la sociedad Tecnoquímicas S.A., contra la solicitud de patente ventilada en el expediente de la referencia, solicito que se desestimen por parte de la Superintendencia, los argumentos elevados por la opositora y que en consecuencia, se continúe con el trámite de la solicitud de patente en cuestión y se proceda a su concesión.

2. FRENTE A LOS FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION

Acerca de los fundamentos invocados por la sociedad Tecnoquímicas S.A., estos serán tratados en el orden con que aparecen en el escrito de sustentación de oposición bajo el acápite titulado "I. Complemento de Información":

- 2.1. Los compuestos descritos en las reivindicaciones 1 a 8, al igual que su efecto, carecen de novedad y nivel inventivo.

La sociedad opositora manifiesta que *"si bien es cierto que a simple vista los compuestos definidos en la presente solicitud de patente aparentemente no son en apariencia los mismos descritos en la anterioridad WO 01/70671 A2, titulada "INSECTICIDAL ANTHRANILAMIDES", presentada el 20 de marzo de 2001 y publicada el 27 de septiembre de 2001, -esto es, publicado antes de la fecha de la presentación internacional pero después de la fecha reclamada en la prioridad-, es evidente que unos y otros tienen básicamente la misma estructura o núcleo principal, y que en algunos casos se diferencian entre sí por los grupos constituyentes y en otros son exactamente los mismos"*.

A continuación presenta la opositora un cuadro comparativo de los compuestos de cada solicitud de patente en estudio.

Tecnoquímicas S.A. finaliza su argumento diciendo que si a pesar de sus comparaciones la sustancia de E.I. du Pont de Nemours and Company resultara novedosa, la misma no cumpliría con nivel inventivo considerando que su obtención es una derivación evidente del arte existente revelado en la anterioridad.

- 2.1.1. La publicación WO 01/70671 A2 no representa estado de la técnica que afecte la novedad ni el nivel inventivo de la solicitud de patente 04.008.463 a nombre de E.I. du Pont de Nemours and Company.

En respuesta al argumento de la sociedad opositora, respetuosamente manifiesto que la publicación WO 01/70671 A2 no puede ser tomada en cuenta como arte previo relevante para el análisis de patentabilidad de la solicitud 04.008.463 a la luz del artículo 16 de la Decisión 486, por cuanto, tal y como lo afirma la sociedad opositora, la publicación WO 01/70671 es del 27 de septiembre de 2001 lo cual es después del 13 de agosto de 2001 y 21 de septiembre de 2001, fechas correspondientes a las solicitudes 60/311,919 y 60/324,173 sobre las cuales se reclamó prioridad en la presente solicitud. En la presente solicitud también se reclamó prioridad sobre la solicitud US 60/369,661 del 2 de abril de 2002.

En virtud de lo anterior, el argumento de falta de novedad y nivel inventivo de la presente solicitud debido a las enseñanzas contenidas en WO 01/70671 A2 no es procedente.

- 2.2. Carece de nivel inventivo la composición farmacéutica revelada en las reivindicaciones 9 a 13, caracterizada porque comprende un compuesto como se

define en la reivindicación 1, y un agente biológicamente activo adicional seleccionado de artropodocidas.

Tecnoquímicas S.A. argumenta que *"No hace falta ser un experto en la materia para saber que el efecto sinérgico pretendido está dado por el efecto combinado de los principios activos, orientado al logro de un resultado mayor al que produciría la suma del efecto de cada uno de ellos individualmente considerado"*.

Añade la opositora que *"La combinación de un compuesto como el descrito en la solicitud colombiana con otro tipo de agente como los mencionados en dicha reivindicación tiene la misma finalidad que en lo expuesto anteriormente, esto es, hacer que el efecto en el control de plagas de insectos sea mayor que aquel que se obtendría mediante la administración individual de componentes"*.

Concluye la opositora que teniendo en cuenta las propiedades y efectos, sumandos a la posibilidad de combinarlos con los compuestos de la solicitud 04.008.463, es obvio pensar que la finalidad tal cual es la de potenciar el efecto mencionado anteriormente, queda demostrada en virtud de que cada compuesto (por separado) es utilizado para el tratamiento de la misma patología.

2.2.1. Contrario a lo que expone la opositora, no es obvio mezclar compuestos novedosos y obtener un aumento en su efecto. Es un hecho que no siempre mezclas de compuestos resultan en un aumento exponencial de su actividad.

No desconozco que la mezcla de compuestos, con actividad biológica conocida, es una práctica común en el área de la agricultura. Sin embargo, dichas combinaciones son llevadas a cabo usualmente de la manera como se recomienda en el empaque del compuesto por cuanto la empresa fabricante ya ha hecho las pruebas para verificar la seguridad y efectividad de dichas mezclas.

Teniendo en cuenta que los compuestos de la presente invención son novedosos, no existen referencias que sugieran o enseñen la manera en que estos compuestos pueden ser mezclados con otro u otros compuestos biológicamente activos. En consecuencia, las reivindicaciones 9 a 13 son novedosas y también tienen nivel inventivo.

En la descripción de la solicitud 04.008.463 se presentan los métodos para utilizar combinaciones de un compuesto de Formula I con por lo menos un compuesto o agente activo biológicamente; particularmente, esta información se presenta en la página 161 a 163

de la especificación de la presente solicitud. Las reivindicaciones 9 a 13 no son solamente novedosas e inventivas, sino que también ofrecen enseñanzas para futuros desarrollos en el área técnica de este invento, por cuanto la descripción de la presente solicitud suministra enseñanzas para que aquellos expertos en la técnica puedan utilizar estos métodos en sus invenciones.

Solamente cuando la presente invención se realizó y se probó que era exitosa (lo cual incluye el uso de un compuesto de Formula I para el control de plagas invertebradas), se hizo posible postular que la combinación de un compuesto de Formula I con por lo menos un compuesto o agente biológicamente activo pudiera ser útil para el control de plagas.

Por lo tanto, sin haber empezado a partir de la presente invención y particularmente, de los compuestos que se reclaman en las reivindicaciones 1 a 9, una persona experta en la técnica no podría haber contemplado las combinaciones de las reivindicaciones 9 a 13.

2.2.2. La patentabilidad de las reivindicaciones 9 a 13 no necesita estar sustentada en el sinergismo que estas combinaciones puedan tener, por cuanto las combinaciones cumplen con los requisitos de patentabilidad sin la necesidad de que se muestre su sinergismo.

Es importante aclarar que la patentabilidad de las reivindicaciones 9 a 13, es decir de combinaciones con el compuesto de Formula I de la presente invención, no necesita estar sustentada en el sinergismo que estas combinaciones puedan presentar para que sean patentables. Las combinaciones que se describen en las reivindicaciones 9 a 13 gozan de novedad y nivel inventivo por cuanto el compuesto de Formula I, objeto de esta invención, es nuevo y por ende, las combinaciones con dicho compuesto lo serán, y gozan de nivel inventivo en la medida en que no es evidente intentar la combinación que se pretende proteger.

Sobre este aspecto la solicitante considera que no existía una sugerencia clara en el estado de la técnica que llevara a pensar que era obvio intentar la combinación propuesta en las reivindicaciones 9 a 13, y que además se obtuvieran los resultados favorables. Aún más importante, un técnico versado en la materia no podría asegurar *a priori* cual sería el comportamiento de la utilización de compuestos biológicamente activos en combinación. De manera general considero que un experto en la técnica, frente al problema de desarrollar una combinación de agentes, podría enfrentarse a cualquiera de los siguientes tres panoramas:

- i- Que al combinar los compuestos, el control de las plagas invertebradas fuera el mismo al control conseguido cuando se administran separadamente (o sea, no hay un efecto sinérgico); o
- ii- Que al combinar los compuestos, el efecto de uno de ellos produjera una alteración en la actividad del otro compuesto y llevara a un bloqueo en la actividad en el control de las plagas o a la producción de efectos adversos; o
- iii- Que al combinar los compuestos los efectos de los mismos en el control de las plagas invertebradas fueran mayores al efecto conseguido cuando se administran separadamente; es decir, se presentara sinergismo.

Sólo mediante la puesta en práctica de diferentes pruebas y ensayos, se puede llegar a determinar cual será la respuesta de la combinación entre las posibilidades propuestas.

Por todo lo anterior, considero que los fundamentos expuestos por el opositor no pueden desvirtuar la patentabilidad de la presente solicitud y por ende, se debe continuar con el trámite de la misma y proceder a su concesión.

3. PRUEBAS

Adjunto un documento preparado por la solicitante con mayor información relacionada con pruebas llevadas a cabo en algunos compuestos y combinaciones sobre las cuales se busca protección en la presente solicitud.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62, Piso 6, de Bogotá, D.C.

Atentamente,


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexos: Datos suplementarios

BOGOTM/BOGOTM-460290-V2.DOC



DUPONT LEGAL
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898

120075
556

DATOS SUPLEMENTARIOS

La combinación de un compuesto de fórmula 1 con otro ingrediente activo no debe requerir prueba de "sinergismo" para demostrar su nivel inventivo. El sinergismo debe ser necesario solamente para demostrar nivel inventivo de composiciones que únicamente son de ingredientes conocidos por sí mismas. Por lo tanto, debe ser suficiente suministrar ejemplos o datos que demuestran un incremento en el efecto de la combinación sobre el efecto de cada ingrediente por separado, como por ejemplo ampliación del espectro de protección de la planta, mejoramiento del nivel de control en contra de ciertos insectos, o reducción en la resistencia del compuesto o agente biológicamente activo conocido.

Los datos que se muestran en las Tablas J1 a J6 (abajo) demuestran que el tratamiento de una peste con una mezcla o composición de un compuesto o agente biológicamente activo y un compuesto novedoso de Fórmula 1 (por ejemplo el compuesto 20 de BA9284COPCT) claramente resulta en un mayor % de mortalidad de la peste cuando se compara con los resultados del tratamiento con cada ingrediente por separado.

Tabla J1. Tisanóptero de flores del oeste (El método del ensayo se describe en Ensayo M en la página 73 de WO03/015519- BA9284COPCT)

Tisanóptero de flores del oeste	Cantidad (ppm)	Proporción	% Mortalidad (obs)
Compuesto 20	100		46
Tiacloprid	100		30
Compuesto 20 + Tiacloprid	100 + 100	1:1	60
Nitenpiram	500		80
Compuesto 20 + Nitenpiram	100 + 500	1:5	90
Dinotefuron	20		60
Compuesto 20 + Dinotefuron	100 + 20	5:1	80
Clorfenapyr	150		90
Compuesto 20 + Clorfenapyr	100 + 150	1:1.5	90
Fenoxicarb	10		40
Compuesto 20 + Fenoxicarb	100 + 10	10:1	70
Fenoxicarb	1000		60
Compuesto 20 + Fenoxicarb	100 + 1000	1:10	80
Metopreno	100		60
Compuesto 20 + Metopreno	100 + 100	1:1	80
Indoxacarb	3000		50
Compuesto 20 + Indoxacarb	100 + 3000	1:30	80
Triazamate	10		70
Compuesto 20 + Triazamate	100 + 10	10:1	90
Tebufenozida	100		70
Compuesto 20 + Tebufenozida	100 + 100	1:1	90
Oxamil	1		30
Compuesto 20 + Oxamil	100 + 1	100:1	70
Tiacloprid	3000		40
Compuesto 20 + Tiacloprid	100 + 3000	1:30	70



DUPONT LEGAL
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898

557
HUNT

Tabla J2. Afido del durazno verde (El método del ensayo se describe en Ensayo E en la página 69 de WO03/015519 – BA9284COPCT)

Afido del durazno verde	Cantidad (ppm)	Proporción	% Mortalidad (obs)
Compuesto 20	20		35
Tiametoxam	0.4		94
Compuesto 20 + Metomil	20 + 0.4	50:1	98
Nitenpiram	150		17
Compuesto 20 + Nitenpiram	20 + 150	1:7.5	47
Novaluron	1000		25
Compuesto 20 + Novaluron	20 + 1000	1:50	49
Tiacloprid	0.2		13
Compuesto 20 + Tiacloprid	20 + 0.2	100:1	42
Compuesto 20	10		24
Metomil	50		20
Compuesto 20 + Metomil	10 + 50	1:5	40
Clorfenapir	7		36
Compuesto 20 + Clorfenapir	10 + 7	1.4:1	59
Espinosad	1000		59
Compuesto 20 + Espinosad	10 + 1000	1:100	72
Lufenuron	250		15
Compuesto 20 + Lufenuron	10 + 250	1:25	35
Lufenuron	1000		28
Compuesto 20 + Lufenuron	10 + 1000	1:100	49

Tabla J3. Afido de Algodón/melón (El método del ensayo se describe en Ensayo F en la página 70 de WO03/015519 – BA9284COPCT)

Afido de Algodón/melón	Cantidad (ppm)	Proporción	% Mortalidad (obs)
Compuesto 20	20		41
Metomil	15		64
Compuesto 20 + Metomil	20+15	1.3:1	81
Acetamiprid	0.08		67
Compuesto 20 + Acetamiprid	20+0.08	250:1	85
Lufenuron	0.4		39
Compuesto 20 + Lufenuron	20+0.4	50:1	66
Piridalylo	2		32
Compuesto 20 + Piridalylo	20+2	10:1	59
Espinosad	100		35
Compuesto 20 + Espinosad	20+100	1:5	62
Piriproxifen	1000		33
Compuesto 20 + Piriproxifen	20+1000	1:50	59
Ciromazina	10		23
Compuesto 20 + Ciromazina	20+10	2:1	60
Indoxacarb	10		16
Compuesto 20 + Indoxacarb	20+10	2:1	51
Clotianidina	0.08		75
Compuesto 20 + Clotianidina	20+0.08	250:1	84
Dinotefuron	1		31
Compuesto 20 + Dinotefuron	20+0.08	20:1	62
Hexaflumuron	1000		30
Compuesto 20 + Hexaflumuron	20+1000	1:50	65
Hidrametilnon	1500		39
Compuesto 20 + Hidrametilnon	20+1500	1:75	66



DUPONT LEGAL
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898

duing

Tabla J4. Polilla de espalda diamantada (El método del ensayo se describe en Ensayo A en la página 67 de WO03/015519 – BA9284COPCT)

Polilla de espalda diamantada	Cantidad (ppm)	Proporción	% Mortalidad (obs)
Compuesto 20	0.04		75
Dinotefuron	2.5		60
Compuesto 20 + Dinotefuron	0.04+2.5	1:125	90
Criomazina	20		60
Compuesto 20 + Criomazina	0.04+20	1:500	90
Clorfenapyr	7		70
Compuesto 20 + Clorfenapyr	0.04+7	1:175	90

Tabla J5. Mosca blanca de mal de plomo (El método del ensayo se describe en Ensayo G en la página 70 de WO03/015519 – BA9284COPCT)

Mosca blanca de mal de plomo	Cantidad (ppm)	Proporción	% Mortalidad (obs)
Compuesto 20	6		3
Acetamiprid	20		83
Compuesto 20 + Acetamiprid	6+20	1:3.3	91
Compuesto 20	10		5
Acetamiprid	20		83
Compuesto 20 + Acetamiprid	10+20	1:2	87

Tabla J6. Saltarilla de la papa (El método del ensayo se describe abajo)

Saltarilla de la papa	Cantidad (ppm)	Proporción	% Mortalidad (obs)
Compuesto 20	50		54
Fipronil	0.5		7
Compuesto 20 + Fipronil	50+0.5	100:1	60

Para evaluar el control de la saltarilla de la papa (*Empoasca fabae* Harris) a través de contacto y/o medios sistemáticos, cada unidad de ensayo consistió de un contenedor pequeño abierto con una planta de frijol Longio de 5 a 6 días (emergen las hojas primarias) adentro. Se adicionó arena blanca sobre el suelo, y una de las hojas primarias se cortó antes de la aplicación. Los compuestos de ensayo fueron formulados tal y como se describe arriba y rociados con 3 replicaciones tal y como se describe para el ensayo A. Después del rociado, se dejó que las unidades de ensayo se secaran por 1 hora antes de que se infestaran con la saltarilla de la papa (adultos de 18 a 21 días). Una tapa de rejilla negra se colocó encima de cada contenedor. Las unidades de ensayo se mantuvieron por 6 días en una cámara de crecimiento a 19-21°C y 50-70% de humedad relativa. Cada unidad de ensayo fue luego valorada para la mortalidad de los insectos.



DUPONT LEGAL
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898

#####

SUPPLEMENTAL DATA

Combining a Formula 1 compound with another active ingredient should not require a demonstration of "synergism" for demonstrating inventiveness. Synergism effects should only be necessary for demonstrating inventiveness of compositions comprising only *per se* known ingredients. Therefore providing examples or data that demonstrate an increased effect from the combination of the effect of each ingredient alone should be sufficient, such as broadening the spectrum of plant protection, improving the level of control against a certain insect pest, or reducing the resistance of the known biologically active compound or agent.

The data shown in Tables J1 to J6 (below) demonstrate that treatment of a pest with a mixture or composition of a known biologically active compound or agent and a novel compound of Formula 1 (i.e. compound 20 of BA9284COPCT) clearly results in higher % mortality of the pest when compared with the results of treating with each ingredient separately.

Table J1. Western Flower Thrip (test method is described in Test M on page 73 of WO03/015519- BA9284COPCT)

Western Flower Thrip	Rate (ppm)	Ratio	% Mortality (obs)
Compound 20	100		46
Thiacloprid	100		30
Compound 20 + Thiacloprid	100 + 100	1:1	60
Nitenpyram	500		80
Compound 20 + Nitenpyram	100 + 500	1:5	90
Dinotefuron	20		60
Compound 20 + Dinotefuron	100 + 20	5:1	80
Chlorfenapyr	150		90
Compound 20 + Chlorfenapyr	100 + 150	1:1.5	90
Fenoxycarb	10		40
Compound 20 + Fenoxycarb	100 + 10	10:1	70
Fenoxycarb	1000		60
Compound 20 + Fenoxycarb	100 + 1000	1:10	80
Methoprene	100		60
Compound 20 + Methoprene	100 + 100	1:1	80
Indoxacarb	3000		50
Compound 20 + Indoxacarb	100 + 3000	1:30	80
Triazamate	10		70
Compound 20 + Triazamate	100 + 10	10:1	90
Tebufozide	100		70
Compound 20 + Tebufozide	100 + 100	1:1	90
Oxamyl	1		30
Compound 20 + Oxamyl	100 + 1	100:1	70
Thiacloprid	3000		40
Compound 20 + Thiacloprid	100 + 3000	1:30	70



DUPONT LEGAL
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898

AAATU

Table J2. Green Peach Aphid (test method is described in Test E on page 69 of WO03/015519 – BA9284COPCT)

Green Peach Aphid	Rate (ppm)	Ratio	% Mortality (obs)
Compound 20	20		35
Thiamethoxam	0.4		94
Compound 20 + Methomyl	20 + 0.4	50:1	98
Nitenpyram	150		17
Compound 20 + Nitenpyram	20 + 150	1:7.5	47
Novaluron	1000		25
Compound 20 + Novaluron	20 + 1000	1:50	49
Thiacloprid	0.2		13
Compound 20 + Thiacloprid	20 + 0.2	100:1	42
Compound 20	10		24
Methomyl	50		20
Compound 20 + Methomyl	10 + 50	1:5	40
Chlorfenapyr	7		36
Compound 20 + Chlorfenapyr	10 + 7	1.4:1	59
Spinosad	1000		59
Compound 20 + Spinosad	10 + 1000	1:100	72
Lufenuron	250		15
Compound 20 + Lufenuron	10 + 250	1:25	35
Lufenuron	1000		28
Compound 20 + Lufenuron	10 + 1000	1:100	49

Table J3. Cotton/Melon Aphid (test method is described in Test F on page 70 of WO03/015519 – BA9284COPCT)

Cotton/Melon Aphid	Rate (ppm)	Ratio	% Mortality (obs)
Compound 20	20		41
Methomyl	15		64
Compound 20 + Methomyl	20+15	1.3:1	81
Acetamiprid	0.08		67
Compound 20 + Acetamiprid	20+0.08	250:1	85
Lufenuron	0.4		39
Compound 20 + Lufenuron	20+0.4	50:1	66
Pyridalyl	2		32
Compound 20 + Pyridalyl	20+2	10:1	59
Spinosad	100		35
Compound 20 + Spinosad	20+100	1:5	62
Pyriproxifen	1000		33
Compound 20 + Pyriproxifen	20+1000	1:50	59
Cyromazine	10		23
Compound 20 + Cyromazine	20+10	2:1	60
Indoxacarb	10		16
Compound 20 + Indoxacarb	20+10	2:1	51
Clothianidin	0.08		75
Compound 20 + Clothianidin	20+0.08	250:1	84
Dinotefuron	1		31
Compound 20 + Dinotefuron	20+0.08	20:1	62
Hexaflumuron	1000		30
Compound 20 + Hexaflumuron	20+1000	1:50	65
Hydramethylnon	1500		39
Compound 20 + Hydramethylnon	20+1500	1:75	66



DUPONT LEGAL
1007 Market Street
Wilmington, DE 19898

Table J4. Diamondback Moth (test method is described in Test A on page 67 of WO03/015519 – BA9284COPCT)

Diamondback moth	Rate (ppm)	Ratio	% Mortality (obs)
Compound 20	0.04		75
Dinotefuron	2.5		60
Compound 20 + Dinotefuron	0.04+2.5	1:125	90
Cryomazine	20		60
Compound 20 + Cryomazine	0.04+20	1:500	90
Chlorfenapyr	7		70
Compound 20 + Chlorfenapyr	0.04+7	1:175	90

Table J5. Silverleaf Whitefly (test method is described in Test G on page 70 of WO03/015519 – BA9284COPCT)

Silverleaf Whitefly	Rate (ppm)	Ratio	% Mortality (obs)
Compound 20	6		3
Acetamiprid	20		83
Compound 20 + Acetamiprid	6+20	1:3.3	91
Compound 20	10		5
Acetamiprid	20		83
Compound 20 + Acetamiprid	10+20	1:2	87

Table J6. Potato Leaf Hopper (test method is described below)

Potato Leafhopper	Rate (ppm)	Ratio	% Mortality (obs)
Compound 20	50		54
Fipronil	0.5		7
Compound 20 + Fipronil	50+0.5	100:1	60

For evaluating control of potato leafhopper (*Empoasca fabae* Harris) through contact and/or systemic means, each test unit consisted of a small open container with a 5- to 6-day-old Longio bean plant (primary leaves emerged) inside. White sand was added to the top of the soil, and one of the primary leaves was excised prior to application. Test compounds were formulated as described above and sprayed with 3 replications as described for Test A. After spraying, the test units were allowed to dry for 1 hour before they were infested with 5 potato leafhoppers (18- to 21-day-old adults). A black, screened cap was placed on the top of each container. The test units were held for 6 days in a growth chamber at 19–21 °C and 50–70% relative humidity. Each test unit was then visually assessed for insect mortality.