

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- -00012-0000

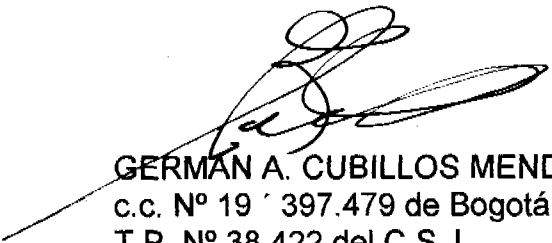
Fecha: 2009-08-13 10:30:59 Dep. 2020 NULCRLACION
Tra 11 PATENTE Y Lve 379 FASL NACIONAL II
Act. 329 C.O. INFORMACION Folios: 12

EXPEDIENTE	05 117551
PATENTE	DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZANTES DEL ESTADO DE ANIMO PARA TRATAR TRASTORNOS DEL MISMO
SOLICITANTE	OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
TRAMITE	002
EVENTO	001
ACTUACIÓN	329 – COMPLEMENTO DE INFORMACIÓN

El suscrito GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA, abogado titulado e inscrito con C.C. 19.397.479 de Bogotá, T.P. 38.422 del C.S. de la J. y codificado ante esa División bajo el N° 3667, obrando en mi calidad de apoderado de la sociedad OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. sociedad domiciliada en Tokio, Japón, presento Declaración Juramentada en relación con la Prueba Comparativa enunciada en el ítem No. 09 del memorial de contestación que radicamos el 30 de Junio del 2009.

Dicha Declaración Juramentada debidamente apostillada, traducida al español por traductor oficial, y legalizada la firma del traductor por el Ministerio de Relaciones Exteriores, fue suscrita por el señor Tsuyoshi Hirose quién es co-inventor en la solicitud de patente de la referencia.

Cordialmente,


GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA
c.c. N° 19 397.479 de Bogotá
T.P. N° 38.422 del C.S.J.
Código 3667

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 aclimatará 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 $\pm$ S.E.M.)
Vehículo 1 + vehículo 2+vehículo 2	0 + 0 + 0	6	837,7 $\pm$ 99,7
Vehículo 1+vehículo2+Metanfetamina	0 + 0 + 3	6	15941,5 $\pm$ 1125,6 ^{SSS}
Aripiprazol+vehículo2+Metanfetamina	0,1+0+3	6	15727,7 $\pm$ 1141,4
Olanzapina+vehículo2+Metanfetamina	0,2 + 0 + 3	6	13049,2 $\pm$ 1119,6
Clozapina+vehículo2+Metanfetamina	3 + 0+3	6	11686,8 $\pm$ 1862,7
Risperidona+vehículo2+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: 5% agua destilada en goma arábiga, 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 Uribechea T.
Traductora Jacobo García
Resolución 10607/81 Mibj. G. G. G.

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

\$\$\$ $P < 0,001$ 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 Urice de 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 Uricoechea T.
Traductora Juramentada
Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

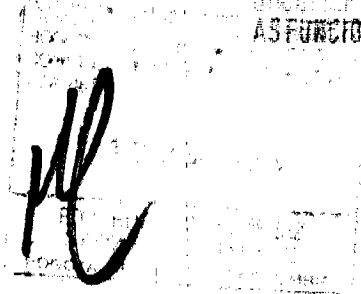
NO SE Asume
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2009 AGO -6 P 2:23

947649

^{YCA}
JEFE DE REALIZACIONES
BOGOTA D.C.

Maria Uncoachea
COPIA PARA ARCHIVO EN EL
DOCUMENTO DE RESPONSA
AS FUNCIONES INDICADAS



6
335

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

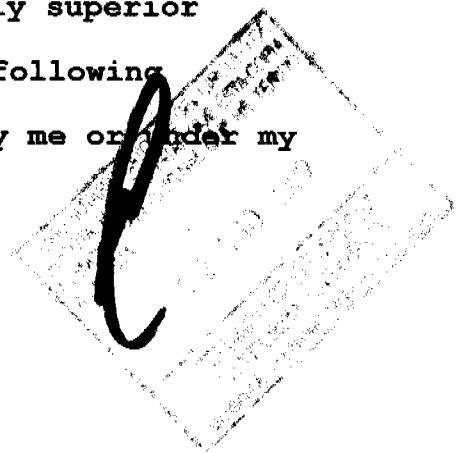
I, Tsuyoshi Hirose, hereby declare and state:

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.



22.6

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 acrylic 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 antipsychotic 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 ^{sss}
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.

^{sss} $P < 0.001$ 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.

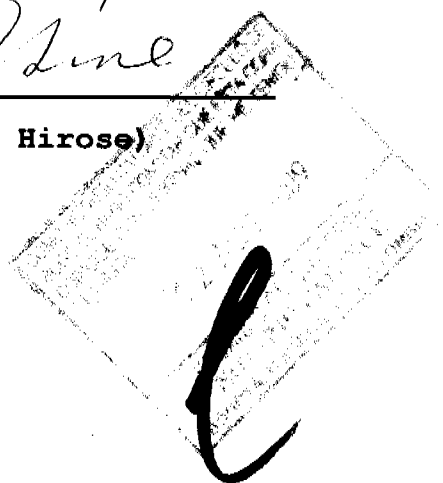
We have thus clearly proved that the present inventive combined agent is by far superior to the combinations specifically disclosed in D1 with regard to the animal disease model for Bipolar Disorder which is one kind of Mood disorder.

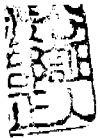
Accordingly, we believe that the present invention is allowable at least as selection invention.

Signed this 1st day of July, 2009.

Tsuyoshi Hirose

(Tsuyoshi Hirose)





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.

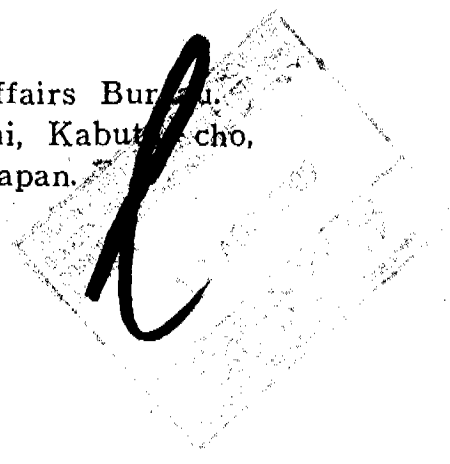
Dated this 6th day of July , 2009



Masakazu Watanabe
Masakazu Watanabe



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



嘱託人 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

渡部 正和
Masakazu Watanabe
Masakazu Watanabe



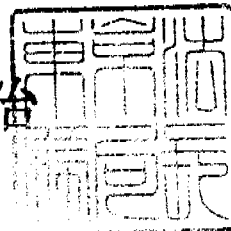
証 明

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

Certified

5. at Tokyo

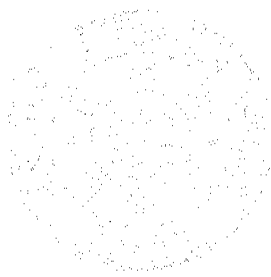
6. July 6, 2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09- NO 003090

9. Seal/stamp:

10. Signature



K. Oyabe

Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs

342

342

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
GERMAN A. CUBILLOS MENDOZA

ASUNTO	Radicación	05-117551
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	
	Folios	007 185

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/US2004/013308</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>19/05/2004</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

<u>Descripción:</u>	Folios <u>7-79 y 83-91</u> como se radicó inicialmente
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>80-82</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>258-259</u> como se radicó el 09-05-2007
	Folios <u>262-264</u> como se radicó el 09-05-2007
	Folios <u>279-280</u> como se radicó el 30-06-2009
<u>Prioridad:</u>	Folio <u>1</u> 23-05-2003, US, 60/473378
<u>Oposiciones:</u>	Folios <u>205-214</u> como se radicó el 31-07-2006
	Folios <u>248-251</u> como se radicó el 26-10-2006
	Opositor Tecnoquímicas S.A.
<u>Respuesta del Solicitante</u>	Folios <u>262-266</u> como se radicó el 09-05-207
	Folios <u>282-290</u> como se radicó el 30-06-2009

21/3/25 16:12

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE CARBOSTIRILO Y ESTABILIZANTES DEL ESTADO DE ANIMO PARA TRATAR TRASTORNOS DEL MISMO (folio 1).
Exp 2005 117551

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de nuevas composiciones que combinen fármacos estabilizantes del sistema dopamina-serotonina y estabilizantes del estado del animo, que sean eficaces y no provoquen efectos secundarios perjudiciales, siendo útiles para tratar trastornos del estado del animo, particularmente trastornos bipolares con o sin características psicóticas, episodios de manía o mixtos (folios 10-11; pág. 4-5).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona composiciones que combinan un derivado de carbostirilo ó DCPD (estabilizantes del sistema dopamina-serotonina) y un estabilizante del estado de ánimo:

Reivindicaciones 1-7: una composición que comprende un derivado de carbostirilo (seleccionado de aripiprazol, deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454) ó DCPD combinado con un estabilizante del estado de animo (seleccionado de carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam o una sal de los mismos), además de un portador farmacéuticamente aceptable.

Reivindicaciones 8-9: composiciones donde cada uno de los compuestos, de la reivindicación 1, un derivado de carbostirilo ó DCPD y un estabilizante del estado del animo están contenidos individualmente en una composición farmacéutica, para ser administradas cada una al mismo o a diferente tiempo.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/19; A61K31/47; A61K31/497, A61P25/24.

3. De la solicitud de Patente

3.1. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

Las reivindicaciones 6-7 caracterizan inapropiadamente una composición farmacéutica por ser usada en un tratamiento dado; puesto que una composición debe caracterizarse sólo por los elementos que la comprenden como son activos(s) y excipientes.

No es adecuado utilizar términos como DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM- 1454 Y DCPD para definir un compuesto dado; los compuestos deben ser nombrados por su nombre químico o genérico, ya que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas.

Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con los requisitos de tener claridad de acuerdo con las exigencias de los artículos 30 de la Decisión 486.

4. Unidad de invención (artículo 25 D 486)

Se considera que existen varios grupos de invención en la materia solicitada bajo las reivindicaciones 8-9, relacionada con composiciones donde cada uno de los compuestos (de la reivindicación 1) un derivado de carbostirilo ó DCPD y un estabilizante del estado del ánimo, están contenidos individualmente en una composición farmacéutica diferente, para ser administradas cada una al mismo o a diferente tiempo.

Es decir, que no existe un concepto común inventivo en tal materia ya que son composiciones diferentes cada una con un fármaco ó activo particular, que pueden existir por sí solas de manera independiente y que tienen relación únicamente cuando son administradas al mismo o a tiempo diferente bajo un método de tratamiento (método que no es patentable según la decisión 486 art. 20, literal d).

En consecuencia, la materia solicitada en las reivindicaciones 8-9 no posee unidad de invención y se recomienda que sean eliminadas del alcance de la invención.

5. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 23-05-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

N°	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO02087590	Treatment of psychotic disorders comprising co-therapy with anticonvulsant derivatives and atypical antipsychotics	07-11-2002
D2	WO9962522	Combination therapy for treatment of bipolar disorders	09-12-1999

Anterioridad D1 en folios 223-230 y D2 en folios 235-238 y 267-269.

6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1 Novedad (Art 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-7: una composición que comprende un derivado de carbostirilo (seleccionado de aripiprazol, deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454) ó DCPD combinado con un estabilizante del estado de animo (seleccionado de carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lamotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepam o una sal de los mismos), además de un portador farmacéuticamente aceptable.

Al comparar elemento por elemento la materia solicitada con el estado de la técnica se encuentra que:

El documento D1 ya divulga una composición farmacéutica que combina el topiramato (un compuesto de formula I) y un antipsicótico atípico como el aripiprazol (folio 226, 228-230; pág. 8, lín. 5-8, pág. 18, lín. 26, pág.19, lín 7), por lo que tal composición (incluida en la materia solicitada) no es nueva.

6.2 Nivel inventivo (artículo 18 D486)

Adicional a la composición afectada por novedad, se solicita en las reivindicaciones 1-7 una composición que comprende un derivado de carbostirilo (seleccionado de aripiprazol, deshidropiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454) ó DCPD

combinado con un estabilizante del estado de animo (seleccionado de carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lamotragina, gabapentina, levetiracetam, clonazepam o una sal de los mismos), además de un portador farmacéuticamente aceptable.

SOLICITUD	D1	D2
Una composición Un antipsicótico atípico un derivado de carbostirilo (seleccionado de aripiprazol, deshidropiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454) ó DCP un estabilizante del estado de animo seleccionado de carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lamotragina, gabapentina, levetiracetam ó clonazepam	Una composición Un antipsicótico atípico Como clozapina, ziprasidona, ó aripiprazol, entre otros (folio 224, pág. 4, lín. 17-21) un estabilizante del estado de animo Topiramato (folio 228, pág. 18, lín. 26)	Una composición Un antipsicótico atípico Como clozapina, ziprasidona, entre otros (folios 236-237 y 269, pág. 3-4 y 32). un estabilizante del estado de animo Carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, topiramato ó litio (folios 267-269, pág. 6-7 y 32).

En el estado de la técnica más cercano se encuentra D1 que divulga composiciones farmacéuticas que contienen un antipsicótico atípico (aripiprazol, clozapina o ziprazidona) combinado con un estabilizante del estado del ánimo (topiramato un anticonvulsivante) tal como se enseña en la tabla comparativa, obteniendo así composiciones usadas en un tratamiento de co- terapia para desordenes psicóticos como esquizofrenia (folio 223, resumen de D1).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala como estabilizante del estado del ánimo otro anticonvulsivante (seleccionado de carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lamotragina, gabapentina, levetiracetam ó clonazepam) diferente al topiramato de D1.

Así, el Efecto Técnico que logra la diferencia es obtener otra composición que combina un fármaco antipsicótico atípico -como aripiprazol- con un anticonvulsivante estabilizante del estado del ánimo; que permite el tratamiento de trastornos del ánimo, particularmente trastornos bipolares con o sin características psicóticas, episodios de manía, depresión bipolar o episodios mixtos (folio 10-11; pág. 4-5).

De manera que, el Problema Técnico Objetivo de esta solicitud está relacionado con la necesidad de obtener otras composiciones que combinen un fármaco antipsicótico atípico –como aripiprazol- y un anticonvulsivante estabilizante del estado del animo, que sean útiles para tratar trastornos del estado del animo, particularmente trastornos bipolares con o sin características psicóticas, episodios de manía, depresión bipolar o episodios mixtos.

No obstante, D2 enseña composiciones que contienen como estabilizante del estado del ánimo otro anticonvulsivante alternativo al topiramato (como carbamazepina, ácido valpróico, lamotragina, gabapentina) combinado con un antipsicótico atípico; composiciones que también son usadas para el tratamiento de trastornos del estado del animo como desordenes bipolares, depresión bipolar o unipolar (folio 269; pág. 32).

Por lo anterior, se considera que para un experto en la materia las composiciones incluidas en las reivindicaciones 1-7 son obvias a las enseñanzas de D1 (*composición que combina un antipsicótico atípico como aripiprazol con un estabilizante del estado del animo como topiramato*) y las sugerencias de D2 (*cambiar el topiramato por otro anticonvulsivante estabilizante del estado del animo*

en la composición que lo combina con un antipsicótico atípico), para obtener así composiciones útiles en el tratamiento de trastornos del ánimo; razón por la que dicha materia no tienen nivel inventivo.

7. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 279-280) en el que ha eliminado las antiguas reivindicaciones 5-11, capítulo que es aceptado por esta oficina.

- En cuanto a la objeción por novedad y nivel inventivo, el solicitante considera que la invención es nueva y tiene nivel inventivo frente a WO02087590 (D1), porque aunque este documento señala combinaciones de topiramato con un antipsicótico atípico, menciona sólo como ejemplo aripiprazol, no menciona nada sobre selección de aripiprazol como tampoco menciona una combinación específica de aripiprazol y topiramato (reivindicación 6 y ej. 1-4), es decir que no se desarrollan formulaciones con aripiprazol, metabolitos de aripiprazol ó cristales B de aripiprazol de manera específica como compuestos preferidos, como sí lo son en la presente invención en donde los inventores encontraron que el uso concomitante de aripiprazol o metabolitos del mismo con topiramato, es útil en el tratamiento de trastornos del ánimo (folio 284-286; pág. 3-5 de respuesta).

Al respecto, se aclara primero, que el alcance de D1 ya cubre la composición farmacéutica que combina el topiramato y el aripiprazol aunque no la señale de manera específica, como ya se señaló en el numeral de novedad.

Segundo, que igualmente D1 sigue afectando el nivel inventivo en combinación con D2, como se explica en el respectivo aparte, puesto que para un experto en la materia las posibles composiciones que se reivindican en la materia solicitada son obvias a las enseñanzas de D1 (*composición que combina un antipsicótico atípico como aripiprazol con un estabilizante del estado del ánimo como topiramato*) y las sugerencias de D2 (*cambiar el topiramato por otro anticonvulsivante estabilizante del estado del ánimo en la composición que lo combina con un antipsicótico atípico*), para obtener así composiciones útiles en el tratamiento de trastornos del ánimo; razón por la que dicha materia no tiene nivel inventivo.

- Adicionalmente, menciona el solicitante que la combinación de aripiprazol y metabolitos del mismo con medicamentos existentes según la presente invención puede hacerse de manera efectiva para pacientes que sufran de trastornos del ánimo, lo que no se espera aún por las personas versadas en la técnica, y por lo tanto, la invención es nueva e inventiva sobre las referencias (folios 287; pág. 6).

Acerca de lo anterior, es necesario aclarar que la evaluación de novedad de la materia reclamada se realiza teniendo en cuenta sus características técnicas esenciales (activos y excipientes) no el efecto que se obtenga o uso que se le dé a tal materia; así, la composición que contiene aripiprazol y topiramato no es nueva (por D1) y las demás composiciones que contienen aripiprazol y otro compuesto estabilizante del ánimo (diferente a topiramato) útiles para tratamiento de trastornos del ánimo son obvias al experto en la materia (por las indicaciones y sugerencias de D1 y D2) como ya se explicó arriba y en el numeral de nivel inventivo.

- Por otra parte, el solicitante presenta resultados comparativos del uso combinado mediante un método de tratamiento de aripiprazol y topiramato para comprobar efectos de la invención, en donde describe la administración separada, por diferente vía de administración y a diferente tiempo de soluciones de un antipsicótico atípico (aripiprazol, olanzapina, clozapina ó risperidona) y de topiramato en ratones; indicando que mediante tal prueba se establece que la combinación de aripiprazol y topiramato (como combinación representativa de estabilizadores del estado del animo) es considerablemente superior al uso de aripiprazol solo y de las demás combinaciones probadas (folio 287-289; pág. de respuesta 6-8).

En referencia a los anteriores señalamientos, primero, se reitera que la composición que combina aripiprazol y topiramato no es nueva, por lo que resultados posteriores que se encuentren en diversas pruebas con tal combinación no la hace nueva, ya que estos resultados son intrínsecos de la combinación de aripiprazol y topiramato ya divulgada por D1.

Segundo, los resultados del ensayo que sustentan la solicitud están enfocados en la combinación de aripiprazol y topiramato, señalada por el solicitante como una combinación representativa de la invención, lo que significa que con las demás composiciones de combinación de fármacos reclamadas se obtienen similares resultados o efecto técnico, lo que reafirma la obviedad y falta de nivel inventivo de dicha materia por las indicaciones y sugerencias de D1 y D2.

- Asimismo, el solicitante desea resaltar que D1 (WO02087590) menciona el tratamiento de trastornos psicóticos (diferentes a trastornos del ánimo) mediante el uso concomitante de un antipsicótico atípico con topiramato, pero en ninguna parte provee indicación de una composición farmacéutica que comprenda aripiprazol y un estabilizador del ánimo, para tratar trastornos del ánimo (folio 289; pág. 8).

Al respecto, nuevamente se reitera que la composición que contiene aripiprazol y topiramato está incluida en D1, como se explico en el aparte de novedad e igualmente, que otros resultados de actividad que se encuentren o diferentes indicaciones o usos que se le den a una composición ya divulgada no la hace nueva, aclarando que acorde con el art 21 Decisión 486 los segundos usos no son patentables.

8. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	WO02087590	1-7 (en parte)	Novedad
		1-7 (en parte)	Nivel inventivo
D2	WO9962522	1-7 (en parte)	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.


JESUS FERNEL GARCIA GARCIA
Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha _____

CONCEPTO TECNICO No. 4179	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--