

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

282
001

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-117551- -00011-0000

Fecha: 2009-06-30 13:28:20 Dep. 2020 NUECREACION
Fra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 48

Ref.

EXPEDIENTE

05 117551

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° 1896 del 13 de Febrero de 2009 en los siguientes términos.

- 1) Desisto de las reivindicaciones quinta a once y presento nuevo capítulo reivindicatorio, como sigue; (Ver anexo 1)

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica para el tratamiento de desórdenes del estado de ánimo que comprende un compuesto seleccionado de un grupo que consiste en aripiprazol, deshidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 y DCPD combinado con un estabilizante del estado de ánimo seleccionado de un grupo que consiste en carbamazepina, oxcarbamazepina, zonisamida, lomotragina, topiramato, gabapentina, levetiracetam, clonazepan o 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 dehidroaripiprazol, DM-1458, DM-1451, DM-1452, DM-1454 ó DCPD.
4. La composición de la reivindicación 2 caracterizada porque el aripiprazol son cristales B de aripiprazol anhidroso.
5. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que además comprendan un portador farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ser usada en el tratamiento del desorden bipolar.
7. Una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para ser usada en el tratamiento de las manías.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde cada uno de los compuestos y el estabilizante del estado de ánimo está contenido individualmente en una composición farmacéutica, y cada una de estas composiciones está administrada al mismo tiempo.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde cada uno de los compuestos y el estabilizante del estado de ánimo está contenido individualmente en una composición farmacéutica, y cada una de estas composiciones está administrada en diferentes tiempos.

2. En particular, cancelamos las reivindicaciones 5-11.

Como resultado de ello, las reivindicaciones modificadas ya no contienen las objeciones según D2: WO99/62522, de modo que la invención que se describe en las nuevas reivindicaciones es nueva y tiene nivel inventivo.

Además, aprovechamos esta oportunidad para reemplazar el "derivado de carbostirilo" que se mencionaba en el capítulo reivindicatorio anterior, en las reivindicaciones 1, 2, 3, 8 y 9 con "**compuesto**" porque uno de los compuestos que se menciona allí, el DCP, no es un derivado de carbostirilo.

3. La presente invención si es nueva y tiene nivel inventivo comparada con el Documento WO02087590 por las razones que vamos a exponer: (Ver Anexo 2)

3.1. El Documento WO02087590 sugiere tratamientos para desórdenes psicóticos a partir de combinaciones de compuestos que la presente invención ya ha calificado no aptas por que producen efectos secundarios indeseados en el paciente.

3.2. El Documento WO02087590 sugiere en la reivindicación 6, combinaciones de topiramato con un antipsicótico atípico tales como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina y ziprasidona

3.3. El Documento WO02087590 sugiere en la reivindicación 7 combinaciones de topiramato con un antipsicótico atípico que puede ser olanzapina clozapina, risperidona, y quetiapina .

3.4. La presente invención descalifica tales componentes por presentar riesgos al paciente en su administración, en particular en relación con la clozapina, olanzapina y la quetiapina, los cuales incrementan el peso corporal y el riesgo de diabetes mellitas (Ver folio 9 líneas 18 a 24).

3.5. En relación con la olanzapina y la quetiapina se han emitido advertencias de seguridad en Japón por causar hiperglucemia, cetoacidosis diabética y coma diabética. (Ver folio 9 líneas 24 a 25 y folio 10 líneas 1 a 5).

3.6. La risperidona provoca incrementos en las concentraciones séricas de prolactina y producen efectos secundarios extrapiramidales a dosificaciones altas (Ver folio 10 líneas 5 a 8).

3.7. La ziprasidona incrementa el riesgo de arritmia grave en base a la acción de prolongación cardio-Qtc. (Ver folio 10 líneas 8 a 9).

3.8. La clozapina induce agranulocitosis (Ver folio 10, línea 10)

3.9. WO02087590 indica en el Capítulo Descriptivo como posibles antipsicóticos atípicos olanzapina (Ver pagina 6, línea 13), clozapina (Ver página 6, línea 20), risperidona (Ver página 6, línea 27), sertindol (Ver página 6, línea 34), quetiapina (Ver página 7, línea 6), ziprazidona (Ver página 7, línea 12).

No menciona aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso de manera específica.

3.10. El EJEMPLO 1 de WO02087590 relata que se administró topiramato a un paciente diagnosticado con desorden esquizo-afectivo (Ver página 12, línea 10); que al cabo de 10 meses con dicho tratamiento la dosis inicial de 400mg al día disminuyó a 300mg/día y además se le administró olanzapina, fluvoxamina y lorazepan. (Ver pagina 12, líneas 20 y 21). Que al cabo de dos años se mantenía al paciente con régimen diario de topiramato, olanzapina y fluvoxamina. Ver pagina 12, líneas 24 a 26).

El EJEMPLO 1 no indica formulaciones a base de aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso.

3.11. El EJEMPLO 2 subtítulo ***“Resultados de un Estudio Piloto a Nivel Abierto con Topiramato como Terapia adjunta en el tratamiento de la Esquizofrenia”*** relata el tratamiento a un paciente diagnosticado con la enfermedad denominada esquizofrenia indiferenciada crónica.

Relata el mencionado EJEMPLO 2 la administración de topiramato en dosis inicial de 25 mg/día hasta llegar a los 175 mg/día (Ver página 13, línea 15)

El EJEMPLO 2 igualmente relata el caso de los “Pacientes 2 y 3” quienes no respondieron significativamente al topiramato en relación a los síntomas negativos (Ver página 14, líneas 6 a 7).

“El paciente 1” mostró una disminución limitada en relación con los síntomas negativos que fluctuaron durante el periodo de mantenimiento de la droga., (Ver página 14, líneas 8 a 9)

“El paciente 2” mostró una disminución significativa de los síntomas negativos, pero tuvo que disminuirse la dosis de topiramato de 100mg/día a 75mg/día y fue retirado del Estudio Piloto. La disminución de la dosis de topiramato fue necesaria porque surgieron dificultades con la fluidez verbal y el “encontrar” las palabras, que significan un efecto colateral atribuible al topiramato. (Ver página 14, líneas 11 a 15).

El EJEMPLO 2 no desarrolla formulaciones a base de aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso.

3.12. El EJEMPLO 3 relata el tratamiento para un paciente con esquizofrenia así: Hacia el final del año 2000 el paciente fue tratado con clozapina risperidona y ácido valproico. En este momento el paciente acordó aumentar su tratamiento con topiramato (Ver página 15, líneas 16 a 17).

El EJEMPLO 3 no desarrolla formulaciones a base de aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso.

3.13. El EJEMPLO 4 relata el tratamiento para un paciente diagnosticado con esquizofrenia de tipo no diferenciado, así: Hacia el final del año 2000 se le retiró gradualmente el ácido valproico aunque el haloperidol y la risperidona se continuaron a la misma dosis, y en Diciembre 21 del 2000 comenzó con una dosis inicial de 50 mg de topiramato (Ver página 16, líneas 19 a 21).

El EJEMPLO 4 tampoco desarrolla formulaciones a base de aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso.

3.14. WO02087590 no desarrolló formulaciones de combinación de topiramato con aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso en los EJEMPLOS 1, 2, 3 y 4 mencionados.

4.0 Los compuestos preferidos de WO02087590 en las reivindicaciones propuestas, **no son** aripiprazol, metabolitos de aripiprazol, ó cristales B de aripiprazol anhidroso como si lo son de la presente invención

4.1. WO02087590 menciona aripiprazol en la reivindicación 6 como un ejemplo de AAP (un antipsicótico atípico) pero no hace mención de los derivados de aripiprazol.

Aún más dicho documento revela la selección de topiramato y de un AAP (un antipsicótico atípico) según la reivindicación 6, seleccionando la olanzapina, clozapina y quetiapina y risperidona en la reivindicación 7, y la risperidona en la reivindicación 8.

5. WO02087590 no menciona nada sobre selección de aripiprazol como tampoco menciona una combinación específica de aripiprazol y topiramato.

5.1. El aripiprazol no es un antipsicótico atípico más: El aripiprazol es un medicamento antipsicótico que tiene un mecanismo de acción nuevo el cual es diferente del de otros medicamentos antipsicóticos atípicos. Los medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos disponibles actúan como antagonistas en los receptores D₂ de dopamina. En contraste, el aripiprazol actúa como un agonista parcial en el receptor D₂ de dopamina (Ishigooka Jyunya and Inada Ken: RINSHO SEISHIN YAKURI, vol. 4, pp 1653-1664, (2001); Burris, K.D. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 302, pp 381-389, (2002). Además de la acción de agonista parcial en los receptores D₂ de dopamina, el aripiprazol tiene actividad como un agonista parcial en el receptor H-HT_{1A} de serotonina así como una acción antagonista de receptores 5-HT_{2A} de serotonina. En consecuencia, el aripiprazol es un medicamento que pertenece a una categoría nueva denominados como estabilizantes del sistema dopamina-serotonina. (Ver folio 26, líneas 16 a 25 y folio 27 líneas 1 a 9)

6. De otra parte, los presentes inventores han encontrado que el uso concomitante de, Aripiprazol y metabolitos del mismo con topiramato, es útil en el tratamiento de trastornos del ánimo, lo cual no se esperaba de WO02087590.

7. Novedad

Nos permitimos transcribir Jurisprudencia que resulta pertinente para el caso en mención.

"Lo novedoso es lo que no está comprendido en el estado de la técnica (divulgación cualificada) o lo que no haya sido divulgado o hecho accesible al público en cualquier lugar (divulgación simple y novedad absoluta). La divulgación puede ser oral o escrita, puede resultar del uso o explotación, o producirse por cualquier otro medio. ***Esta divulgación debe ser detallada y, en todo caso, suficiente para que una persona del oficio pueda realizar esa información para ejecutar o ejecutar la invención...***" (Proceso 12-IP-98) (el resaltado es mío).

Para desvirtuar la novedad de una invención, no basta comprobar la divulgación general de una combinación de compuestos que aparece en una supuesta anterioridad, cuando tal divulgación **no está detallada**, ni siquiera mencionada en la Descripción y Ejemplos, como si lo hace la presente invención de conformidad con lo preceptuado en el artículo 28 de la Decisión 486 que dice: "La descripción deberá divulgar la invención de manera suficientemente clara y completa para su comprensión y para que una persona capacitada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla (. . .)

Por lo tanto, creemos que las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud son admisibles.

8. Efecto singular de la presente invención

Queremos resaltar la patentabilidad de la presente invención como resultado del punto de vista de los efectos extraordinariamente meritorios de la misma, lejos de esperarse en las descripciones de las referencias de la técnica anterior.

Tal como se describe en folio 7 línea 20 hasta folio 10, línea 13 de la descripción de la presente invención, para el tratamiento de trastornos del ánimo se han utilizado medicamentos antidepresivos tricíclicos (como imipramina, desipramina, amitriptilina, etc) que tengan una actividad para inhibir la recaptación de monoamina.

Sin embargo, estos medicamentos tienen efectos secundarios debido a actividad anticolinérgica tales como boca seca, vista brumosa, disuria, estreñimiento, perturbación del conocimiento.

También se han utilizado medicamentos estabilizadores del ánimo (como litio, ácido valpróico, sodio divalproex, carbamazapina, levetiracetam y clonazepam) pero no siempre son efectivos para todos los pacientes que sufren de trastornos del ánimo.

Los presentes inventores encontraron que el uso concomitante de **aripiprazol y metabolitos del mismo con estabilizadores del ánimo** es efectivo en pacientes que sufran de trastornos del ánimo, de manera segura y sin efectos secundarios. En particular, la presente invención no se caracteriza meramente por una combinación de aripiprazol y metabolitos del mismo con medicamentos para el tratamiento de trastornos del ánimo, **sino por una combinación específica que no tiene efectos secundarios que pudieran presentarse por el uso único o concomitante de los medicamentos existentes para tratar desórdenes del ánimo.**

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.

Esto no se espera aún para las personas versadas en la técnica, y por lo tanto, la presente invención es novedosa e inventiva sobre las referencias. Por lo tanto, consideramos que las reivindicaciones modificadas de la presente solicitud son admisibles.

9. Prueba Comparativa

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 diametro 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 ± S.E.M)
Vehículo 1 + Vehículo 2 + Vehículo 2	0 + 0 + 0	6	837.7 ± 99.7
Vehículo 1 + Vehículo 2 + Metanfetamina	0 + 0 + 3	6	15941.5 ± 1125.6 ^{\$\$\$}
Aripiprazol + Vehículo 2 + Metanfetamina	0.1 + 0 + 3	6	15727.7 ± 1141.4
Olanzapina + Vehículo 2 + Metanfetamina	0.2 + 0 + 3	6	13049.2 ± 1119.6
Clozapina + Vehículo 2 + Metanfetamina	3 + 0 + 3	6	11686.8 ± 1862.7
Risperidona + Vehículo 2 + 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: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.

10. Queremos además resaltar que el documento WO02/087590 menciona el tratamiento de trastornos psicóticos mediante uso concomitante de AAP (un antipsicótico atípico) con topiramato. Sin embargo, no menciona el tratamiento de trastornos del ánimo.

La referencia de la técnica anterior, D1: WO02/087590 no enseña, ni siquiera sugiere o motiva, proveer todas las características de la presente invención que se mencionan en las reivindicaciones modificadas adjuntas: En ninguna parte la referencia provee a una persona versada ninguna indicación de una composición farmacéutica para tratar trastornos del ánimo que comprendan al menos un compuesto que incluya aripiprazol y al menos un estabilizador del ánimo.

Debe observarse que los trastornos psicóticos que se mencionan en D1, en especial, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, delirio, breve trastorno psicótico, 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 el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* publicado por la Asociación Norteamericana de Psiquiatría. Adjuntamos las páginas 297-299 de esta publicación y páginas 345-348 ("*Mood Disorders*") (**Ver Anexo 3**). Esto significa que dichos trastornos psicóticos se distinguen claramente del trastorno del ánimo. Los trastornos psicóticos que se mencionan en D1 son diferentes de los trastornos del ánimo.

11. Conclusión

Conforme lo argumentado arriba, consideramos que debe otorgarse la presente invención descrita en las reivindicaciones propuestas.

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

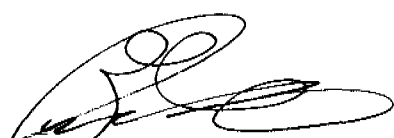
ANEXOS

mg
290

1. ANEXO 1 Formulario único de correcciones y modificaciones que incluye nuevo capítulo reivindicatorio para la solicitud de patente de la referencia.
2. ANEXO 2 PATENTE Norteamericana No. WO 02/087590 A1
3. ANEXO 3 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.

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 No. 1