

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2011.

Doctor:

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ

Dirección Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ciudad

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110220- -00012-0000

Fecha: 2011-10-24 14:16:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

Referencia: Radicado No. 07 - 110220

Patente de Invención: COMPOSICION FARMACEUTICA
QUE ABARCA AGOMELATINA PARA LA OBTENCION DE
MEDICAMENTOS DEDICADOS AL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS BIPOLARES

Asunto: Contestación Requerimiento Oficio 09794

MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO, domiciliada en ésta ciudad, identificada con cedula de ciudadanía No. 51.819.220 de Bogotá portadora de la tarjeta profesional No. 54.845 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad **LES LABORATOIRES SERVIER**, por medio de la presente y estando dentro del término legal, me dirijo a Usted con el debido respeto para dar respuesta al requerimiento de la referencia.

DE LAS REIVINDICACIONES:

Señala el Examinador en el punto 4.1 del requerimiento que *"El término "agente termorregulador de la reivindicación 3 es muy amplio y puede comprender compuestos que no se encuentran revelados en la descripción."*

Parece que las reivindicaciones 3-8 no se encuentran debidamente sustentadas en la descripción, ya que solamente se revela el efecto técnico en las composiciones que contienen agomelatina, pero no hay evidencia de dicho efecto

en las composiciones propuestas y solamente se hace mención a una composición de agomelatina”

Al respecto debemos manifestar que mediante Formulario Único de Correcciones y Modificaciones radicado el 24 de Octubre de 2011 presentamos modificación de las reivindicaciones, acorde con lo sugerido por el Examinador.

De igual manera, en respuesta a la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A., y de conformidad con el Artículo 14 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, mi representada procedió a modificar las reivindicaciones de tal manera que se eliminaron las que se relacionan con el uso y método de tratamiento.

De acuerdo a lo anterior, las reivindicaciones luego de ser modificadas quedaron presentadas de la siguiente manera:

- 1. Asociaciones que se componen de agomelatina o uno de sus hidratos, formas cristalinas y sales de adición con una base ácida farmacéuticamente aceptable, y un agente timorregulador elegido de entre litio, valproato, carbamazepina y lamotrigina.*
- 2. Asociaciones según la reivindicación 1 en que el agente timorregulador es litio.*
- 3. Asociaciones según la reivindicación 1 en que el agente timorregulador es valproato.*
- 4. Composiciones farmacéuticas que se componen de una asociación según una de las reivindicaciones 1 a 3 solas o en combinación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.*
- 5. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 4 para usarse en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos bipolares de tipo I.*

DEL REQUISITO DE NOVEDAD:

El requisito de novedad es cuestionado por el Examinador, con base en los documentos que se citan a continuación:

No.	DOCUMENTO	TITULO	FECHA DE PUBLICACION
D1	US5225442	"Compuestos que tienen una estructura de naftaleno"	06/07/93
D2	Drugs of the Future Vol. 28, no. 1, p. 7 - 13	"Agomelatina, tratamiento antidepresivo del desorden bipolar como agonista de melatonina y antagonista 5HT-20"	31/01/03

Manifiesta esta Entidad en el Oficio de requerimiento, y dando alcance a la oposición presentada por la sociedad GYNOPHARM S.A., que el documento D1 (US5225442) con base en el cual fundamenta dicha oposición, supuestamente afecta el requisito de novedad, porque revela compuestos derivados de naftaleno afines al receptor de melatonina, dentro de los cuales se revela de manera específica la agomelatina y que por su parte el artículo D2 enseña composiciones de agomelatina en el tratamiento del desorden bipolar.

Concluye el examinador con base en lo anterior que las características esenciales de las composiciones de las reivindicaciones 1- 2 se encuentran reveladas en D1 y D2, afectando la novedad de la presente solicitud.

Ahora bien, en relación con el contenido del documento D1 (US5225442) queremos reiterar que el mismo revela que la agomelatina tiene una elevada afinidad selectiva de los receptores de melatonina y que demuestra efectos importantes en el sistema nervioso central, particularmente propiedades sedantes, ansiolíticas, antipsicóticas y analgésicas, así como en la microcirculación, lo cual permite reivindicar utilidad en el tratamiento del estrés, trastornos del sueño, ansiedad, depresión estacional, insomnio y cansancio debido al desfase horario, esquizofrenia, ataques de pánico, melancolía, regulación del apetito, insomnio, problemas psicóticos, epilepsia, enfermedad de Parkinson, demencia senil, los diversos trastornos derivados del envejecimiento normal o patológico, migraña, pérdida de la memoria, enfermedad del Alzheimer, y trastornos de la circulación cerebral. Nunca se divulga ni se sugiere que puede usarse para trastornos bipolares. Además, los trastornos bipolares son trastornos perfectamente bien caracterizados en la clasificación oficial DSM-IV (*Manuel Diagnostique et*

Statistique des troubles Mentaux, 4^e édition, American Psychiatric Association), para los que hasta la fecha no existe un medicamento verdaderamente eficaz. Ninguna de las US5225442 divulga ni sugiere el uso de agomelatina para los trastornos bipolares. En consecuencia, no puede considerarse que la técnica anterior citada destruya la novedad o el paso inventivo de la presente invención.

En relación con D2 (Chilman-Blair K. et. al, *Drugs of the Future*, 28 (1), 2003, 7-13), cabe señalar que ese documento es una reseña general relacionada con la agomelatina y sus propiedades farmacológicas. Esas propiedades están sustentadas en estudios clínicos que demuestran el efecto antidepresivo de la agomelatina en pacientes que sufren de depresión mayor (véase la página 11 de la Tabla II de la primera parte) y demuestra la eficacia de la agomelatina en esa patología. El segundo (véase la página 11 de la Tabla II, segunda parte), implica a muchos más pacientes (711) y tiene por objeto demostrar la eficacia de la agomelatina en el tratamiento de la depresión mayor, comparada con la paroxetina (véase en la página 11 el renglón primera columna, segundo párrafo). Ese estudio se refiere al número 38 del artículo como "Loo et. al.", cuyo título y oración del extracto son como sigue: "*La determinación de la dosis de agomelatina, un agonista melatoninérgico y un antagonista selectivo de los receptores 5-HTC2, en el tratamiento del trastorno de depresión mayor: estudio placebo-controlado de la dosis. – En Conclusión, este estudio demuestra que la agomelatina es eficiente en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y que la dosis objetivo es 25 mg*". Ese estudio se describe implicando a 711 pacientes de los cuales 698 han sido diagnosticados como personas con depresión mayor. Únicamente 13 pacientes han sido diagnosticados como pacientes que sufren de trastorno bipolar II. Para esa patología, que está bien definida en la clasificación DSM-IV y para que no existe tratamiento real, es común el ensayo de antidepresivos. El objeto del estudio clínico descrito no consistió en encontrar un nuevo tratamiento para los trastornos bipolares sino probar la eficacia de la agomelatina comparada con la paroxetina en la depresión mayor; el número de pacientes incluidos de cada grupo fue en promedio de 140 (véase la Tabla II, renglón 2), que equivale a decir que la representación de pacientes bipolares II fue marginal y no significativa. Tomando esos argumentos en consideración, no es posible considerar que la presente invención que reivindica el uso de agomelatina para el tratamiento de pacientes bipolares haya sido anticipada en la técnica anterior D2 citada.

DEL REQUISITO DE NIVEL INVENTIVO:

Encontramos que mediante el requerimiento que aquí se contesta, esta Entidad cuestiona también el nivel inventivo de la presente invención, como requisito *sine qua non* para obtener el privilegio de una patente, teniendo como base los documentos en el estado de la técnica que se citan a continuación:

No.	DOCUMENTO	TITULO	FECHA DE PUBLICACION
D2	Drugs of the Future Vol. 28, no. 1, p. 7 - 13	"Agomelatina, tratamiento antidepresivo del desorden bipolar como agonista de melatonina y antagonista 5HT-20"	31/01/03
D3	Neuropharmacology Vol. 43, no. 7, p. 1158 - 1164	"Regulacion de la fosforilacion de akt y glicógeno sintasa de la kinasa 3-beta por valproato y litio"	31/12/02

Así las cosas, antes de entrar a explicar las razones por las cuales consideramos que las objeciones del Examinador carecen de sustento, procederemos a hacer unas breves menciones sobre el requisito de nivel inventivo que aquí se discute.

Como es de su conocimiento, para el tema de patentes que nos ocupa se entiende que está presente el nivel inventivo cuando la invención ha implicado un salto cualitativo en relación con la técnica existente, es decir, que no se ha derivado de manera evidente del estado de la técnica, ni resulta obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Ahora bien, aunque la ley no define expresamente que se entiende por "obvio" y por "evidente", podemos establecer que lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; *lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad"*, mientras que lo evidente consiste en la *"certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda"*¹. De forma que en términos del Tribunal Andino de Justicia *"(...) algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio."*²

De acuerdo a lo anterior, concluimos que una invención goza de nivel inventivo cuando para un experto medio en el asunto que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella,

¹ DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA. Vigésima Segunda Edición. ESPASA. Madrid – España. 2001. "DEFINICIONES DE EVIDENTE, EVIDENCIA Y OBVIO". Tomos 5 y 7. Págs. 686 y 1089.

² Proceso N° 192-IP-05. Doc. Cit. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

es decir, que de acuerdo con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado.

Po su parte, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención".³

Teniendo en cuenta lo anterior, procederemos a explicar porque no es cierto como erróneamente lo manifiesta el Examinador, que los documentos en el estado de la técnica previamente citados, afectan el requisito de nivel inventivo de la presente solicitud.

Por lo que se refiere al nivel inventivo de la presente invención, el conocimiento contenido en el documento D2 es que la agomelatina puede usarse en el tratamiento de la depresión mayor. El individuo capacitado en la técnica relacionada con este artículo aprende que los efectos de la agomelatina son comparables con los obtenidos con la paroxetina en el tratamiento de la depresión mayor. De este documento se desprende con absoluta claridad que se trató de la única conclusión deducible de los resultados obtenidos. El individuo capacitado en la técnica no hubiese considerado pertinente ese documento para el tratamiento de trastornos bipolares. Como mucho, podría preverse el tratamiento del episodio depresivo mayor del trastorno bipolar de tipo II. Pero el episodio depresivo mayor es uno de los criterios que caracterizan a la patología y no es posible prever que un compuesto capaz de tratar el episodio depresivo será definitivamente un tratamiento del trastorno bipolar de tipo II.

³ Proceso N° 12-IP-98, Doc. Cit. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA

No obstante lo anterior, y a efectos de no ver afectada nuestra aplicación hemos procedido a limitar la invención al uso de agomelatina en el tratamiento del trastorno bipolar de tipo I. Ese uso es novedoso con respecto a la técnica anterior citada, que nunca divulgó nada relacionado con esa patología perfectamente definida en el DSMV-IV y que es distinta del trastorno de depresión mayor y del trastorno bipolar de tipo II. En consecuencia, la presente invención es novedosa y no puede predecirse a partir de la técnica anterior.

A fin de hacer hincapié en el nivel inventivo de la presente invención, queremos mencionar que una prueba para comprobar la sinergia entre los dos componentes, la agomelatina y el agente timorregulador, es inconcebible en pacientes que sufran de trastorno bipolar del tipo I porque no es ético suspender la terapia timorreguladora, habida cuenta del alto riesgo al que se expondrían, además del riesgo de perder la vida. La única forma de probar el beneficio del compuesto es comparar los resultados obtenidos con la combinación y con el agente timorregulador solo administrado en dosis altas. Ese es el ensayo clínico que se reporta en este documento (véase más abajo) y en la especificación de la presente solicitud de patente que demuestra una gran mejoría del estado de los pacientes, con un índice muy óptimo de respuesta de 80% y asimismo un índice de remisión apreciable, especialmente con litio, que significa un tratamiento curativo. Lo que es importante observar es la línea de base obtenida únicamente con el tratamiento timorregulador y el índice de mejoría obtenido con el tratamiento combinado, que es verdaderamente significativo. Considerando el plazo otorgado antes de la audiencia no posible obtener la declaración jurada de un experto. En el ensayo clínico específico descrito en la página 5 de la especificación, a continuación se incluyen y se recolectan más datos:

Medida HAM-D	"A" Agomelatina + litio (n = 14)	"B" Agomelatina + valpromida (n = 7)	"A y B" Serie incluida (n = 21)
Línea de base	24,9 ± 4,0	25,7 ± 4,0	25,2 ± 3,9
Última	7,1 ± 5,6	10,4 ± 7,5	8,2 ± 6,3
Cambio	-17,9 ± 3,9	-15,3 ± 7,3	-17,0 ± 5,3
Índice de respuesta	78,6%	85,7%	81,0%
Índice de remisión	50%	14,3%	38,1%

Se llegó a criterios de remisión en 40% (semana 6, 8/20) de los pacientes, Siete de los 14 pacientes tomaban litio y uno de 7 los pacientes que tomaban valpromida estaban en remisión durante la última post-observación de la línea de base, 19 pacientes continuaron el tratamiento con agomelatina después de la semana 6 (13 pacientes recibían litio y 6, valpromida); 11 de ellos continuaron el tratamiento hasta un año. Los números de remitores por visita durante el estudio completo de un año demuestran que 84,2% de los pacientes que continuaron en el período opcional fueron pacientes que respondieron al tratamiento con agomelatina (última evaluación: 16/19), de los cuales 10 (76,9%) recibían litio y 6 (100%) tomaban valpromida. Tras un año de tratamiento, 73,7% de todos los pacientes que continuaron en el período opcional estaban en remisión (última evaluación: 14/19), al igual que 69,2% (9/13, última observación) de los pacientes tratados con litio (100% 6/6, semana 52) y 83,3% (5/6, última observación) de los pacientes tratados con valpromida (80%, 4/5, semana 52).

Esos resultados se explican solos y ciertamente demuestran la eficacia del compuesto, comparado con el tratamiento con el agente timorregulador por sí solo.

Por consiguiente, la presente invención es novedosa e inventiva en relación con la técnica anterior y en este orden de ideas, damos por contestado el requerimiento.

Recibo notificaciones en la Calle 122 No. 48 – 11 de esta ciudad, o en el casillero asignado a Estrategia Jurídica por esa entidad.

De Usted,



MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO

C.C. No. 51.819.220 de Bogotá

T.P. No. 54.845 del C.S. de la J.