

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES



E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 00.065.489

**Solicitud de patente titulada: "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA
SER USADA COMO AGENTE ANTICONCEPTIVO"**

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

RECURSO DE REPOSICIÓN

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, por medio del presente escrito, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 7110 notificada por edicto desfijado el 27 de marzo de 2008.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente correspondiente a este expediente contiene un Capítulo Reivindicatorio con 8 reivindicaciones que fue radicado el 31 de enero de 2006, en respuesta al primer estudio de fondo expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC) el 22 de septiembre de 2005. Según la Resolución No. 7110, dicho capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la Resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a dar respuesta a cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que respetuosamente considero controvierten la posición de ese Despacho.

3.1. a- La SIC mantiene los argumentos de su informe anterior, puesto que considera que la combinación reclamada por la presente solicitud deriva de forma evidente del estado del arte, en particular de la combinación de los documentos D1, D2 y D3 con el documento D4, puesto que los documentos D1 a D3 ya señalaban los resultados superiores que se alcanzaban sobre el control de la concepción cuando se lograba asociar el progestágeno drospirenona y el estrógeno etinilestradiol, mientras que el documento D4 describía el aumento de la biodisponibilidad de la progesterona por medio de la micronización.

b- Respetuosamente disiento totalmente de las conclusiones de la SIC en lo que respecta a su análisis de los antecedentes citados.

i) Los documentos D1 a D3 divulgan de manera general, que la anticoncepción puede ser lograda por medio de una combinación de etinilestradiol y drospirenona. Sin embargo, cabe resaltar que estos documentos son más bien especulativos, pues no proporcionan datos experimentales que, de hecho, demuestren que al emplear drospirenona y etinilestradiol en las cantidades indicadas en estos documentos se obtiene una anticoncepción oral confiable. De hecho, ninguno de estos documentos sugiere, indica o enseña cómo incrementar la biodisponibilidad de la drospirenona.

Por consiguiente, si bien los documentos D1 a D3 divulgan una combinación de etinilestradiol y drospirenona no micronizada, no brindan información respecto de cómo lograr una mayor eficacia empleando la misma dosificación.

En particular, los documentos D1 y D2 se refieren en forma muy amplia a las composiciones anticonceptivas y describen a la drospirenona, entre otras progestinas, como un candidato potencial para inhibir la ovulación. Sin embargo, cabe destacar que en estos dos documentos no se aportan pruebas experimentales que demuestren que a las concentraciones de drospirenona allí descritas se obtenga una inhibición de la ovulación. Asimismo, el rango de concentración mencionado en D1 y D2 para la drospirenona incluye valores tan bajos como 250 µm. Es bien

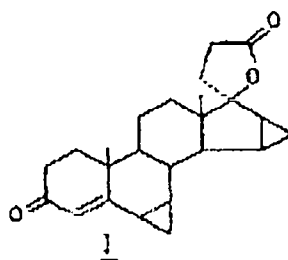
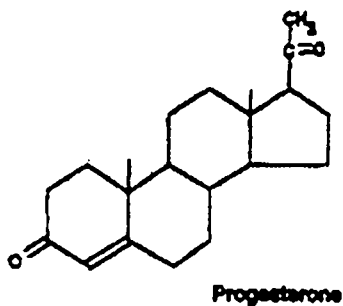
sabido que la drospirenona (independientemente de si se encuentra en forma micronizada o no) no puede producir una inhibición confiable de la ovulación a concentraciones tan bajas. Al respecto, cabe destacar la página 3, líneas 4 a 9 de la presente solicitud colombiana, el solicitante menciona lo siguiente:

“En el transcurso de la investigación que llevó a la presente invención, se encontró sorprendentemente que se requiere un nivel de dosificación mínimo, hasta ahora no revelado, para lograr una actividad anticonceptiva confiable.”

Esta declaración encuentra sustento en los datos experimentales que se muestran en el ejemplo 5 de la memoria descriptiva de la presente invención, en donde se concluye que la formulación de 2mg de drospirenona (preparada conforme al presente invento, es decir, micronizada) se encontraba en la región umbral de la inhibición de la ovulación, mientras que la formulación de 3mg de drospirenona micronizada tenía un efecto de inhibición de la ovulación que fue demostrable en todos los casos. Por consiguiente, una persona que pretende llevar a cabo el invento descrito en los documentos D1 a D3, es decir que pretende preparar un anticonceptivo oral que contenga las cantidades allí indicadas de sustancia activa no micronizada, fracasaría en su objetivo de lograr una anticoncepción confiable. Es decir, la drospirenona debe ser proporcionada en forma micronizada en una concentración de aproximadamente 3 mg, tal como 2 a 4 mg, para obtener una anticoncepción confiable. Así, un anticonceptivo oral que contiene la misma cantidad de ingrediente activo, pero provisto en forma no micronizada, no proporcionaría una anticoncepción confiable. Los datos *in vivo* que adjunté a mi memorial del 25 de mayo de 2007 demuestran claramente este hecho.

3.2. a- El documento D4 citado se refiere a la influencia del vehículo y del tamaño de partícula sobre la absorción oral de la progesterona. La SIC sostiene que en vista de los resultados positivos obtenidos para la progesterona (un análogo terapéutico de la drospirenona) resultaría obvio micronizar la drospirenona.

b- i) Respecto a lo anterior, considero que la examinadora no ha tenido en cuenta las diferencias esenciales entre la estructura de la progesterona y la estructura de la drospirenona, que enseño a continuación:



Drospirenona

Más precisamente, y tal como se puede observar a partir de las fórmulas indicadas, la progesterona no es una lactona y no contiene el grupo característico 15 β ,16 β -metileno que es el que marca la tendencia pronunciada de la drospirenona a isomerizarse en condiciones ácidas. La publicación de Nickisch et al.,¹ cuya traducción completa al castellano se adjunta al presente escrito, demuestra claramente que la presencia del grupo 15 β ,16 β -metileno en la molécula de la drospirenona es un requisito para la transformación catalizada por ácidos de la drospirenona en un isómero terapéuticamente inactivo.

Por consiguiente, las propiedades físico-químicas de la progesterona son marcadamente diferentes de las de la drospirenona; más aún, la progesterona es perfectamente estable en condiciones ácidas tales como las que predominan en el estómago.

En conclusión, la progesterona y la drospirenona son completamente diferentes en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido, de manera que la destrucción de la progesterona terapéuticamente activa se produce en el intestino (véase pág. 950, segunda columna de D4, referente a la absorción de las moléculas lipófilas en el tracto intestinal), mientras que la destrucción (dependiente de las condiciones ácidas) de la drospirenona se produce en el fluido gástrico, es decir, mucho antes de entrar en el intestino delgado. Así, la inactivación de la drospirenona ocurre antes de que la droga alcance el lugar de absorción. Por tal motivo, la

¹ Una copia de Nickisch et. al. y su traducción al castellano fue adjuntada a mi memorial del 25 de mayo de 2007, como Anexo I. Sin embargo, adjunto una vez más estos documentos como ANEXO A del presente memorial.



diferencia entre la progesterona y la drospirenona en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido y la vía metabólica indica que se deben resolver diferentes problemas para cada fármaco con el fin de alcanzar una biodisponibilidad más alta.

ii) En conclusión, ni el documento D4 ni cualquier otro documento del estado del arte citado por la SIC hubieran motivado al técnico en la materia a proporcionar la composición de drospirenona micronizada del presente invento. Por el contrario, al micronizar la drospirenona el técnico en la materia esperaría su desactivación catalizada por ácidos y, por consiguiente, un empeoramiento de la biodisponibilidad, tal como se explicó con más detalle en las respuestas del solicitante a los informes anteriores.

Por tal motivo se concluye que este resultado totalmente inesperado se contradice con las expectativas del técnico en la materia. Por consiguiente, las reivindicaciones de la presente solicitud de patente son inventivas respecto de cualquier combinación de documentos del arte previo.

3.3 Con el fin de resaltar los conceptos presentados en mis memoriales del 31 de enero de 2006 y 25 de mayo de 2007, en favor del mérito inventivo del objeto del presente invento, me permito presentar el siguiente resumen:

a- Tal como se mencionó en mi respuesta del 25 de mayo de 2007, la drospirenona se inventó en la década del 70 y se describió por primera vez en la solicitud de patente alemana DE2652761 (publicada en 1978). Sin embargo, se descubrió que la drospirenona era escasamente soluble en agua e inestable en medio ácido porque se transforma en un isómero terapéuticamente inactivo. Estos datos están documentados en la publicación de K. Nickisch et al. y en la solicitud WO 98/06738.² Por consiguiente, y a diferencia de otras progestinas, la drospirenona no es estable en condiciones ácidas tales como las que imperan en el estómago. De hecho, la drospirenona es, a juicio del solicitante, la única progestina clínicamente relevante que presenta esta propiedad tan particular, y así, sus propiedades físico-químicas son únicas y totalmente diferentes de las de los demás esteroides tales como la progesterona (tal como se explicó más arriba), la spironolactona y el estradiol que son perfectamente estables en condiciones ácidas.

² Una copia de esta publicación fue adjuntada junto con mi memorial del 25 de mayo de 2007 como su equivalente US 6.121.465 en idioma inglés, Anexo 2.



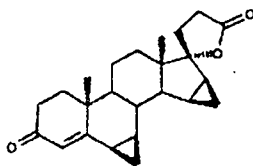
Según lo anterior, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemáticas en lo que se refiere a lograr que una cantidad efectiva de drospirenona se disuelva en el fluido gástrico sin perder la forma activa de la drospirenona a través del camino de la isomerización.

Tal como se explica en la presente memoria descriptiva y se describe en la publicación de Nickisch y colaboradores, el reordenamiento de la drospirenona para formar un isómero inactivo en condiciones ácidas, tales como las que predominan en el estómago, ya era conocido antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud de patente. En particular, en la pág. 5463, últimas dos líneas, de la publicación de Nickisch y col. se menciona lo siguiente:

"Así, por tratamiento de 1 con ácido clorhídrico 0.1 N a temperatura ambiente y en un lapso de 3 horas se pudo transformar el compuesto 1 en una mezcla 8:2 formada por 2 y 1 (el compuesto 1 se refiere a la drospirenona)"

Asimismo, la inestabilidad de la drospirenona en medio ácido también se encuentra descrita en la solicitud internacional WO 98/06738, en cuya página 7, línea 26, hasta su página 8, línea 6, se divulga lo siguiente (equivalente a la página 4, columna 5, tercer párrafo de la patente US 6, 121.465):

"En base a ensayos propios se sabe que la drospirenona puede descomponerse por la acción de un ácido conforme a dos caminos de reacción. Por un lado, la drospirenona se transforma fácilmente en condiciones ácidas en su isolactona epímera ZK 35096."



ZK 35096

En conclusión, la persona versada en la materia sabía a partir de la publicación WO 98/06738, que la drospirenona se transforma fácilmente en el isómero (terapéuticamente inactivo) indicado más arriba.

Asimismo, el técnico en la materia sabía, a modo de regla general, que no es deseable una disolución demasiado rápida de los compuestos que no son estables en las condiciones (ácidas) que imperan en el estómago, pues esta situación conduce, en la mayoría de los casos, a una disminución de la biodisponibilidad. Esta característica se explica en el libro de Bauer y colaboradores,³ de la siguiente manera:

"En el caso de muchos compuestos químicamente inestables en el estómago, un proceso demasiado rápido de disolución puede conducir a una biodisponibilidad disminuida".

Una enseñanza similar se desprende del libro de texto editado por Aulton:⁴

"Algunos fármacos tales como la penicilina G y la eritromicina son inestables en los fluidos gástricos. Por consiguiente, si tal droga no se disuelve rápidamente en los fluidos gástricos, se minimizará su degradación química. Así, la reducción del tamaño de partícula no sólo produciría un aumento de la velocidad de disolución de la droga en el fluido gástrico, sino que también produciría un incremento en el grado de degradación de la droga. Esto resultaría en una disminución de la cantidad de droga intacta que se encuentra disponible para la absorción en el intestino delgado."

Así, la información proporcionada por Nickisch y colaboradores, por la solicitud WO 98/06738 y por las publicaciones de Aulton y Bauer et al.¹ habría disuadido al técnico en la materia de formular la drospirenona en una forma de dosificación oral de liberación inmediata tal como la micronización. Esto es, existen al menos dos documentos del arte previo que describen la estabilidad en medio ácido de la drospirenona. Es más, al menos dos documentos del arte previo describen que se debería evitar la disolución rápida si el fármaco en cuestión no es estable en las condiciones que imperan en el estómago. Por el contrario, los fármacos previamente micronizados eran totalmente estables en medio ácido, por lo que la degradación por ácidos no constituía un problema para estas moléculas.

³ La página 205 de este documento, junto con su traducción al castellano del párrafo indicado en dicha página, fue adjuntada a mi memorial del 25 de mayo 2007, como Anexo 3.

⁴ ANEXO B: Adjunto al presente memorial la portada y la página 156 del libro "Pharmaceutics: The science of dosage form design". Michael A. Aulton, 1988.

Queda claro entonces que el arte previo no proporciona ninguna información que hubiera motivado al técnico en la materia a proporcionar la drospirenona en forma micronizada con la esperanza de incrementar su biodisponibilidad cuando es administrada por vía oral. Por el contrario, el técnico en la materia sabía que un anticonceptivo oral no puede eludir la exposición al ácido clorhídrico, pues cualquier fármaco administrado por vía oral debe pasar necesariamente por el estómago (y residir allí por un tiempo determinado). Al producir una liberación inmediata en el estómago por medio de la micronización, el técnico en la materia habría esperado un aumento de la destrucción en medio ácido de la drospirenona disuelta en el estómago y, por ende, una disminución de su biodisponibilidad.

En otras palabras, una persona versada en la materia que sabe que la drospirenona se reordena a su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, no consideraría a la micronización como una herramienta apropiada para incrementar la biodisponibilidad de la drospirenona administrada por vía oral.

c- Si a pesar de la información proporcionada por Nickisch y colaboradores, por la solicitud WO 98/06738, el libro de Bauer y col. y el libro de texto editado por Aulton, el técnico en la materia se sintiera motivado (hecho que niega el solicitante) para continuar experimentando, se concentraría, por cuestiones lógicas y de rutina, en investigar la seriedad del problema de isomerización que describen Nickisch y col. y la solicitud WO 98/06738. Para ello llevaría a cabo experimentos relevantes *in vitro* simulando las condiciones de pH que imperan en el sistema gastrointestinal. Obviamente el técnico en la materia, que conoce los problemas de degradación que sufren las drogas (drospirenona) lábiles en medio ácido, no iniciaría inmediatamente ensayos clínicos con humanos a fin de evaluar la severidad del problema de isomerización (y, por consiguiente, del problema de biodisponibilidad). Más bien intentaría adquirir, durante esta fase de desarrollo pre-clínico, mayor información respecto del problema de isomerización a través de ensayos *in vitro*, tales como los que presenté junto con mi memorial del 31 de enero de 2006.⁵ En particular, la investigación del Anexo II simula las condiciones de pH del estómago y del intestino delgado y compara el comportamiento de disolución de la drospirenona micronizada vs. la drospirenona no micronizada.

En la vida real, la persona versada en la materia que se especializa en el desarrollo de drogas realizaría primeramente, es decir antes de considerar la posibilidad de realizar cualquier ensayo clínico con humanos, un análisis físico-químico exhaustivo de la droga en cuestión y de las

⁵ Anexos I y II de mi memorial del 31 de enero de 2006.



debido a la
isomerización.

→ Por qué la micronización no
señala la técnica apropiada para Dros.

- Primero señala por-qué la solución que él aporta no era una alternativa que pudiera considerarse el único de nivel medio
- Segundo señala que en contra de la expectativas relacionadas con el hecho de la micronización, ellos descubren que en efecto, en esta molécula Dros pitemona, la biodisponibilidad se ve incrementada.

formas previstas de dosificación. Esto se expresa claramente en el capítulo 75 del libro Pharmaceutical Sciences de Remington,⁶ que es uno de los libros más reconocidos y completos en el campo de la tecnología farmacéutica. En particular, en la pág. 1435, columna derecha, último párrafo, se indica lo siguiente:

"La preformulación puede ser descrita como una etapa de desarrollo durante la cual el técnico farmacéutico caracteriza las propiedades físico-químicas de la droga en cuestión que son consideradas importantes para la formulación de una forma de dosificación estable, efectiva y segura. Se evalúan parámetros tales como el tamaño y la forma de los cristales, el perfil de solubilidad dependiente del pH, el perfil de estabilidad dependiente del pH, el polimorfismo, el efecto de partición, la permeabilidad de la droga y el comportamiento de disolución" (se agregó el subrayado).

Tal como se discutió en mi respuesta al informe previo, el solicitante llevó a cabo experimentos *in vitro* simulando las condiciones de pH en el sistema gastrointestinal. Estos datos indican claramente que es esperable que aproximadamente el doble de la drospirenona disuelta a partir de una composición que contiene drospirenona en forma no micronizada se encuentre disponible para la absorción en comparación con una composición farmacéutica idéntica que contiene drospirenona en forma micronizada.

No obstante ello, y en contra de las expectativas del técnico en la materia, los presentes inventores descubrieron que la biodisponibilidad de la drospirenona micronizada es alta cuando es administrada por vía oral. Esto resulta claramente a partir de los datos *in vivo* que se adjuntaron al escrito del solicitante del 25 de mayo de 2007,⁷ y que muestran el resultado de un estudio farmacocinético en mujeres sanas, en el cual se monitorearon los niveles en plasma de drospirenona terapéuticamente activa durante 7 días después de la administración oral simple de una formulación en forma de tableta con drospirenona micronizada versus una formulación en forma de tableta similar, pero con drospirenona no micronizada. Las formulaciones de las dos tabletas era idéntica, salvo en lo que respecta a la diferencia del estado físico de la drospirenona (micronizada versus no micronizada).

⁶ La página 1435 del capítulo 75 de esta publicación fue adjuntada a mi memorial del 25 de mayo 2007, como Anexo 4.

⁷ Datos *in vivo* – biodisponibilidad de la drospirenona micronizada Vs. Drospirenona no micronizada, Anexo 5 de mi memorial del 25 de mayo de 2007.

Los resultados revelaron sorpresivamente – y contrariamente a lo esperado en base al arte previo y a los estudios de disolución in vitro mencionados más arriba – que la cantidad de drospirenona activa que se absorbe y se encuentra presente en el plasma es significativamente mayor después de la administración oral de drospirenona en forma micronizada que después de la administración oral de drospirenona en forma no micronizada. El gráfico adjunta a mi memorial del 25 de mayo de 2007,⁸ muestra las curvas de plasma de la forma micronizada (puntos abiertos) y de la forma no micronizada (puntos llenos).

Estos datos sustentan la afirmación de que, contrariamente a lo esperado por el técnico en la materia, la drospirenona micronizada es superior a la drospirenona no micronizada, pues la cantidad de drospirenona transferida al torrente sanguíneo es mucho mayor cuando dicha sustancia es utilizada en forma micronizada que cuando se la utiliza en forma no micronizada. Es decir, la dosis de drospirenona no micronizada debe ser aproximadamente 30% más alta en comparación con la dosis de drospirenona micronizada para alcanzar un efecto terapéutico equivalente.

d- En resumen, antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud existían varios obstáculos que debían ser superados por el técnico en la materia a fin de proporcionar el presente invento. Además, el técnico en la materia tendría que haber ignorado completamente algunas advertencias claras del arte previo (respecto de la idea de proporcionar la drospirenona en forma micronizada) a fin de arribar al presente invento:

Ningún documento del arte previo sugería el uso de drospirenona en forma micronizada;

La micronización como herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral sólo había sido descripta para drogas estables en medio ácido (tales como, por ejemplo, la progesterona);

Existen al menos dos documentos del arte previo que afirman claramente que la drospirenona es lábil en medio ácido y se convierte fácilmente en su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, tales como las que imperan en el estómago;

El técnico en la materia sabía que un anticonceptivo oral no puede evitar su exposición al ácido clorhídrico, pues un fármaco administrado por vía oral debe pasar a través del estómago (y residir allí durante un período determinado);

El técnico en la materia habría esperado que la drospirenona micronizada se disuelva significativamente más rápido que la drospirenona no micronizada;

⁸ Idem 7.

El técnico en la materia habría recurrido a sus conocimientos generales (tales como los que se indican en el libro de Bauer y colaboradores y en el libro editado por Aulton) y habría deducido que la disolución rápida de drogas lábiles en medio ácido es problemática;

Si a pesar de conocer la labilidad de la drospirenona en medio ácido y de las advertencias de Bauer y col. y Aulton respecto de incluir compuestos lábiles en medio ácido en formulaciones de liberación inmediata, el técnico en la materia aún se hubiera sentido motivado (hecho que niega el solicitante) a experimentar con la drospirenona micronizada, habría llevado a cabo, tal como se indica en Remington, experimentos pre-clínicos entre los que se incluyen los ensayos de disolución *in Vitro*;

Al llevar a cabo ensayos de disolución *in vitro* que simulan las condiciones de pH que imperan en el estómago, el técnico en la materia habría entendido claramente que es de esperar que el uso de drospirenona micronizada conduzca a una biodisponibilidad más baja que el uso de drospirenona no micronizada (tal como se demuestra en los Apéndices I y II que adjunté a mi memorial del 31 de enero de 2007).

e- i) Adicionalmente, para el análisis de nivel inventivo la SIC debería tener en cuenta el marco temporal y el éxito comercial del presente invento:

La drospirenona se conoce desde fines de 1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE 30 22 337. El efecto positivo que ejerce la micronización sobre la biodisponibilidad de la progesterona, que es estable en medio ácido, se conoce desde hace un tiempo similar, es decir, desde aproximadamente 1980, sin embargo, cabe destacar que a pesar de que la posibilidad de micronizar la drospirenona existe desde hace aproximadamente veinte años, nadie lo hizo. En otras palabras, a pesar del interés aparente por la drospirenona, nadie pensó en aplicar la drospirenona en forma micronizada – a pesar de que tanto la molécula como la tecnología de micronización estuvieron disponibles para el técnico en la materia durante aproximadamente 20 años.

ii) La SIC parece desatender los principios básicos que fundamentan el análisis de patentes, pues contradictoriamente a la práctica usual y la definición de nivel inventivo, desestima que las propiedades sorprendentes demostradas por la presente invención constituyan un indicio probatorio a tener en cuenta para la ponderación de la actividad inventiva. Cuando existe una relación vinculante entre los indicios probatorios y el valor del invento, las propiedades sorprendentes, estos definitivamente deben influir en forma positiva sobre la ponderación de la actividad inventiva.

Por lo tanto, las propiedades sorprendentes ventajosas de la presente invención no sólo constituyen un indicio probatorio, sino que como prueba objetiva de la no-evidencia del invento, rebaten la negativa original de la SIC. Cuanto resulta sorprendente al especialista no es evidente. Por ejemplo, y como ocurre con la presente invención, de acuerdo a la jurisprudencia europea, un efecto técnico sorprendente, expuesto en relación al estado de la técnica más cercano y basado en características diferenciales, es un indicio de la existencia de actividad inventiva.⁹

f- i) En vista de los argumentos expuestos anteriormente, concluyo que la presente invención, tal como se define en el pliego reivindicatorio actual, es inventiva frente a los documentos D1 a D4 citados por la examinadora, tanto si se los analiza en forma individual o combinada. Al respecto, cabe destacar que ni el arte previo ni los conocimientos generales sugieren explícitamente la idea de combinar las enseñanzas de los documentos D1 a D3 con la del documento D4, pues la micronización es una herramienta accesible para el técnico versado en el área de la farmacología, pero su éxito depende ampliamente de la situación específica y, en particular, del ingrediente activo específico.

ii) Cabe recordar que por definición, el técnico en la materia conoce cualquier documento del arte previo relacionado con la drospirenona y sus propiedades, ya sean farmacológicas o químicas en el sentido más estricto.

Esto significa en la práctica que el técnico en la materia que enfrenta el problema planteado por el presente invento no consideraría la micronización como una solución posible, porque es conciente de que una mayor disolución en el estómago (la consecuencia directa de la micronización) podría aumentar la isomerización a la forma inactiva debido al pH que impera en el estómago. Sin embargo, si a pesar de las advertencias claras del arte previo el técnico en la materia se sintiera motivado para experimentar con la drospirenona micronizada, llevaría a cabo inmediatamente los experimentos presentados por el solicitante en su escrito del 31 de enero de 2006 (Apéndices I y II),¹⁰ es decir, una imitación de lo que le sucede a la molécula en las condiciones de pH que imperan en todo el tracto gastrointestinal. Los resultados de estos experimentos muestran que la cantidad total de drospirenona activa que en principio se encuentra disponible para la absorción en el tracto gastrointestinal es menor cuando dicho fármaco se encuentra micronizado que cuando no se encuentra micronizado, e indican, por lo tanto, que la micronización no aportaría beneficio alguno a la biodisponibilidad de la droga. Lo divulgado en

⁹ Stefan Féaux de Lacroix. "Wann machen überraschende Eigenschaften erfinderisch?", GRUR 2006, No. 8, p. 625-630 [¿Cuándo las propiedades sorprendentes llevan a la inventiva?].

¹⁰ Idem 5.

el documento D4 no apartaría al técnico en la materia de esta conclusión, pues la drospirenona es químicamente diferente de la progesterona. En suma, el hecho de que la micronización conduzca, sin embargo, a una buena biodisponibilidad de la drospirenona debe ser considerado sorprendente y, por consiguiente, inventivo. En consecuencia, el objeto de la reivindicación independiente cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la Decisión 486.

3.4. a- La SIC también afirma que decisiones de otras oficinas respecto a un caso determinado, no pueden servir de base para demostrar, de forma concluyente que se cumplen los requisitos establecidos por la Decisión 486. Según la SIC, el artículo 14 de la Decisión 486 es muy claro en cuanto a los requisitos de patentabilidad, además el Tribunal Andino ha sido enfático al reiterar “que la novedad, el nivel inventivo y la aplicación industrial, constituyen requisitos absolutamente necesarios, insoslayables y de obligatoria observancia para el otorgamiento de una patente de invención, sea de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología”.

b- i) El hecho de que las patentes sean otorgadas de manera individual e independiente por cada autoridad competente en cada nación, indica que a pesar de que la legislación se ha esforzado por armonizar los requisitos de patentabilidad, existen particularidades en algunos países. Estas diferencias se manifiestan principalmente cuando se trata de excepciones y exclusiones de materia patentable.^{11,12}

ii) En el caso colombiano, la legislación establece taxativamente la materia que no es considerada como invención y que no puede ser patentable en el territorio andino.^{13,14} Adicionalmente, un ejemplo palpable de las diferentes interpretaciones y disposiciones diferenciales que las naciones pueden dar a la legislación armónica de Propiedad Industrial se da con la patentabilidad de los usos, que es aceptada en muchos países incluyendo los Estados Unidos y Europa, mientras que en la Comunidad Andina se entiende que de acuerdo con su legislación, las patentes deben otorgarse solo para productos o procedimientos,¹⁵ y los usos no corresponden a ninguna de estas modalidades.

¹¹ El Acuerdo sobre los ADPIC, Parte II — Normas relativas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual. Sección 5, Artículo 27. Materia patentable. (http://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/27-trips_04c_s.htm#5)

¹² OMC – Consejo ADPIC. EXAMEN DE LAS DISPOSICIONES DEL PÁRRAFO 3 b) DEL ARTÍCULO 27. RESUMEN DE LAS CUESTIONES PLANTEADAS Y LAS OBSERVACIONES FORMULADAS. 9 de marzo de 2006. (http://www.wto.org/spanish/tratop_s/trips_s/ipcw369r1.doc)

¹³ Artículo 15, Decisión 486.

¹⁴ Artículo 20, Decisión 486.

¹⁵ Artículo 14, Decisión 486.

ALICIA DE C

iii) Un ejemplo adicional, más allá del campo de las interpretaciones, lo constituyen disposiciones adicionales incluidas en la legislación que se apartan de la armonización internacional y de la práctica de patentes a nivel mundial, cuando por ejemplo la Decisión 486 incluye un artículo dedicado a evitar el patentamiento de materia conocida basándose en el hecho de haber desarrollado una utilización diferente a la establecida (segundos usos).¹⁶

iv) Así las cosas, queda claro que las diferencias en las legislaciones de Propiedad Industrial de las diferentes naciones se constituye principalmente por excepciones a patentabilidad o materia que no puede ser considerada invención, lo cual es respetado a cabalidad por la presente solicitud de patente. Por el contrario, los conceptos de requisitos de patentabilidad, como el nivel inventivo que debe ostentar una invención para ser patentada, son absolutamente equivalentes y evaluados bajo los mismos parámetros a nivel mundial.

v) Por lo tanto, en cuanto a nivel inventivo se refiere, llamo la atención de ese Despacho a la definición de dicho requerimiento realizado por oficinas extranjeras que resultan relevantes en el presente caso. La legislación canadiense establece que la materia definida en las reivindicaciones de una patente no debe resultar obvia para una persona versada en el arte.¹⁷ Por su parte, la legislación australiana determina que una invención involucrará nivel inventivo cuando al compararla con el arte previo, ésta no resulta obvia para una persona versada en el arte relevante a la luz del conocimiento general tal como existía antes de la fecha de prioridad.¹⁸ Así mismo, la legislación estadounidense dispone que una patente no debe ser otorgada para una

¹⁶ Artículo 21. Decisión 486.

¹⁷ Canadian Patent Act, 1993, c. 15, s. 33: (Source: <http://laws.justice.gc.ca/en/P-4/257647.html>)

28.3 The subject-matter defined by a claim in an application for a patent in Canada must be subject-matter that would not have been obvious on the claim date to a person skilled in the art or science to which it pertains, having regard to

(a) information disclosed more than one year before the filing date by the applicant, or by a person who obtained knowledge, directly or indirectly, from the applicant in such a manner that the information became available to the public in Canada or elsewhere; and

(b) information disclosed before the claim date by a person not mentioned in paragraph (a) in such a manner that the information became available to the public in Canada or elsewhere.

¹⁸ Australian Patents Act 1990 - Act Compilation (current) - C2006C00620: (<http://www.comlaw.gov.au/ComLaw/Legislation/ActCompilation1.nsf/frame1odgmentattachments/BBFB77E417068985CA257210007DE3DB>)

(2) For the purposes of this Act, an invention is to be taken to involve an inventive step when compared with the prior art base unless the invention would have been obvious to a person skilled in the relevant art in the light of the common general knowledge as it existed in the patent area before the priority date of the relevant claim, whether that knowledge is considered separately or together with the information mentioned in subsection (3).

(3) The information for the purposes of subsection (2) is: (a) any single piece of prior art information; or (b) a combination of any 2 or more pieces of prior art information; being information that the skilled person mentioned in subsection (2) could, before the priority date of the relevant claim, be reasonably expected to have ascertained, understood, regarded as relevant and, in the case of information mentioned in paragraph (b), combined as mentioned in that paragraph.

invención que aunque resulte novedosa, se base en diferencias que sean obvias para una persona versada en la materia.¹⁹ La legislación china define que el nivel inventivo se presenta cuando una invención comparada con la tecnología existente presenta características notables y un progreso evidente.²⁰ A su vez, la legislación europaea establece que una invención no es inventiva en tanto que para una persona versada en el arte hubiera sido obvio llegar a algo que caiga dentro de los términos de lo reclamado.²¹ La legislación de neocelandesa establece que una invención no debe ser obvia comparada con lo que es conocido, la invención debe involucrar algo más de lo que sería obvio para alguien con buen conocimiento y habilidades en el campo técnico.²² La legislación rusa establece como condiciones de patentabilidad que una invención involucra nivel inventivo, si respecto del arte previo no resulta obvia para una persona versada en el arte.²³ La legislación mexicana considera como actividad inventiva, al proceso creativo cuyos resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para un técnico en la materia²⁴. La ley jordana establece que un invento presenta nivel inventivo, si al tener en cuenta el arte previo

¹⁹ US Patent Laws. TITLE 35 - PART II - CHAPTER 10 > § 103.

(http://www.uspto.gov/web/offices/pac/impep/documents/appxl_35_U_S_C_103.htm#usc35s103)

Conditions for patentability; non-obvious subject matter. A patent may not be obtained though the invention is not identically disclosed or described as set forth in section 102 of this title, if the differences between the subject matter sought to be patented and the prior art are such that the subject matter as a whole would have been obvious at the time the invention was made to a person having ordinary skill in the art to which said subject matter pertains. Patentability shall not be negated by the manner in which the invention was made.

²⁰ Patent Law of the People's Republic of China

(http://www.sipo.gov.cn/sipo_English/rlfg/zlflfg/200203/t20020327_33872.htm)

Article 22. Any invention or utility model for which patent right may be granted must possess novelty, inventiveness and practical applicability.

Novelty means that, before the date of filing, no identical invention or utility model has been publicly disclosed in publications in the country or abroad or has been publicly used or made known to the public by any other means in the country, nor has any other person filed previously with the Patent Administration Department Under the State Council an application which described the identical invention or utility model and was published after the said date of filing.

Inventiveness means that, as compared with the technology existing before the date of filing, the invention has prominent substantive features and represents a notable progress and that the utility model has substantive features and represents progress.

Practical applicability means that the invention or utility model can be made or used and can produce effective results.

²¹ Guidelines for Examination in the EPO, 9.4 Obviousness

Thus the question to consider, in relation to any claim defining the invention, is whether before the filing or priority date valid for that claim, having regard to the art known at the time, it would have been obvious to the person skilled in the art to arrive at something falling within the terms of the claim. If so, the claim is not allowable for lack of inventive step. (http://www.european-patent-office.org/legal/guix/e/c_iv_9_4.htm)

²² INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE OF NEW ZEALAND. Information Library. 01 Patents. 1 Introduction to Patents <http://www.iponz.govt.nz/pls/web/dbssiten.main>

²³ PATENT LAW OF THE RUSSIAN FEDERATION - Section II. Conditions of Patentability -Article 4. Conditions of Patentability of Inventions: (...)An invention shall involve an inventive step if, having regard to the state of the art, it is not obvious to a person skilled in the art. http://www.fips.ru/rup toen2/law/patent_law.htm#2

²⁴ INSTITUTO MEXICANO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL. Ley de La propiedad Intelectual. Disposiciones preliminares Artículo 12.

http://www.impi.gob.mx/index.php?option=com_content&task=view&id=98&Itemid=206&limit=1&limitstart=2

relevante para la solicitud de patente, la invención no resulta obvia para una persona versada en la materia de la invención.²⁵

vi) Así las cosas, deseo subrayar que las 8 legislaciones ejemplificadas anteriormente han otorgado patentes en relación con la invención de la presente solicitud. En resumen, y en adición a lo anterior, la presente solicitud colombiana de patente ha sido concedida en numerosos países, por ejemplo en Europa (incluyendo Austria, Bélgica, Suiza, Chipre, Alemania, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburgo, Letonia, Mónaco, Holanda, Portugal, Rumania, Suecia y Eslovenia) y también en Australia, Canadá, China, Croacia, HonKong, Jordania, Méjico, Nueva Zelanda, Perú, Rusia, USA y Sudáfrica.

Ahora bien, el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.²⁶ Vale la pena resaltar en este punto que **Perú**, que como Colombia es miembro de la Comunidad Andina y se rige por la misma legislación de propiedad industrial, concedió la patente equivalente a la presente solicitud colombiana, por lo que se entiende que bajo lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486, Perú considera que la invención aquí reivindicada es inventiva.

v) De nuevo, aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es completamente cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero. Tan cierto es lo anterior, que además el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los

²⁵ The Hashemite Kingdom of Jordan. Patent Regulations official Gazette No. 4522. Art. 3.
<http://www.mit.gov.jo/portals/0/tabid/507/patent%20law.aspx>

²⁶ Artículo 18.- Decisión 486: Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.

resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.²⁷ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.²⁸

De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, sí corresponden a un fuerte y claro indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que como se demostró, los requisitos de novedad y nivel inventivo son requisitos universales y objetivos que se evalúan alrededor del mundo bajo estándares equivalentes.

vi) Así las cosas, solicito respetuosamente a ese despacho pronunciarse clara y específicamente sobre los hechos y elementos concluyentes que conducen a la SIC a evaluar el nivel inventivo de una manera diferente a la realizada por los países que han concedido la patenten en cuestión. No se entiende cómo pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria, aunque la legislación que define el requisito de nivel inventivo sea equivalente entre todas estas jurisdicciones.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso (en particular, los puntos 3.2 a 3.7) sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

²⁷ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

²⁸ Ver por ejemplo:

Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.

Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.

Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.

Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.

Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

5.

NOTIFICACIÓN

— Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en el World Trade Center, Calle 100 No. 8A-37, Torre A, Piso 10, de Bogotá.

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

T.P. . 135.799 del C. S. de la J.

Anexos: ANEXO A: Copia de la publicación de Nickisch et al. y su traducción al castellano.

ANEXO B: Copia de la página 156 del libro de Aulton

DILIGENCIA DE PRESENTACION PERSONAL Y RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO Y FIRMA.

NOTARIA EL ANTERIOR ESCRITO DIRIGIDO A:

27

EL PRESENTADO POR ANTES MENTE ANTE EL SUJETO OTORGO VERDADERO DE JAMAR DE BOLIVIA AGR.

Con C.C. 29376998

Y ADEMAS LUGAR DEL COMPROBADO DEL DOCUMENTO DE C.C. 29376998

AUTORIZA QUE POR EL EL

EL DECLARANTE:

[Signature]

HOY: 03/12/2008

NOTARIA

REPUBLICA DE COLOMBIA



[Handwritten notes:]
y Comercio
arbores
p/a
13529908

02-SEP-2004 16:39

SCHERING AG PATENTE

+49 30 46812058

S.01

Tetrahedron Letters, Vol. 27, No. 45, pp 5463-5466, 1986 0040-4039/86 \$3.00 + .00
 Printed in Great Britain Pergamon Journals Ltd.

SAURE-KATALYSIERTE UMLAGERUNGEN VON 15B,16B-METHYLEN-17 α -PREGNEN-
 2),17-CARBOLACTON-DERIVATEN

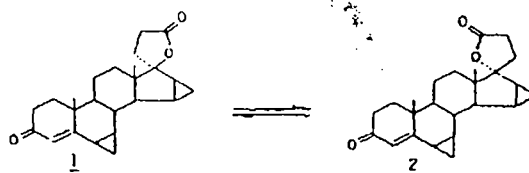
Klaus Nickisch*, Dieter Bittler, Henry Laurent und Rudolf Wiechert

Forschungslaboratorien der Schering AG Berlin und Bergkamen, Müllerstr. 170 - 178,
 D - 1000 Berlin 65

Summary: The different acid catalyzed rearrangements of 15,16-substituted
 17 α -pregnene-21,17-carbolactone derivatives are described.

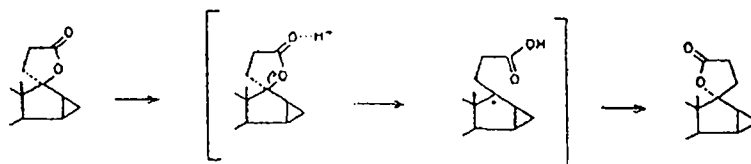
Die Suche nach neuen steroidalen Aldosteronantagonisten mit reduzierten endokrinologischen Nebenwirkungen ist seit der Einführung des Spironolactons (7 α -Acetylthio-3-oxo-17 α -pregn-4-en-21,17-carbolacton) in die Therapie Gegenstand intensiver Bemühungen. Die erarbeiteten Struktur-Wirkungsbeziehungen zeigen, daß praktisch alle Veränderungen des 17-Spirofünglactons zu einer Reduzierung der antimineralcorticoiden Wirkung führen.¹ Die in unseren Laboratorien durchgeführten Untersuchungen ergaben, daß die aldosteronantagonistische Wirkung von bekannten Verbindungen durch die Anellierung eines 15B,16B-Cyclopropanringes deutlich gesteigert werden kann.²

Bei unseren synthetischen Arbeiten in dieser Stoffklasse stießen wir auf ein spezielles Reaktionsverhalten dieser 15B,16B-Methylenspirolactone. Über das wir hier berichten wollen. Bei der Endreinigung einiger Testsubstanzen aus der Reihe der 15B,16B-Methylenspirolactone wurden Nebenprodukte isoliert, die sich chromatographisch fast identisch verhielten und deren UV- und IR-Spektren sich kaum von denen der Hauptprodukte unterschieden. Die Kernresonanzspektren dieser Nebenprodukte zeigen einen deutlichen upfield shift der 18-Methylgruppe um ca. 0.2 ppm. Diese Verschiebung läßt den Schluß zu, daß die 18-Methylgruppe und die 17-Lactonfunktion nicht mehr beide β -ständig sind. Alle verfügbaren spektroskopischen Daten lassen sich am besten mit dem Vorliegen eines isomeren Spirolactons erklären. Eine genaue Untersuchung, unter welchen Bedingungen diese Isomerisierung auftritt, ergab, daß es sich um eine säurekatalysierte Reaktion handelt. So konnte 1 durch Behandeln mit 0.1 N Salzsäure bei Raumtemperatur innerhalb von 3 Stunden in ein 8:2 Gemisch von 2 und 1 umgewandelt werden.³

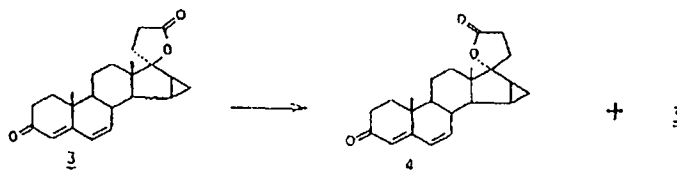


5464

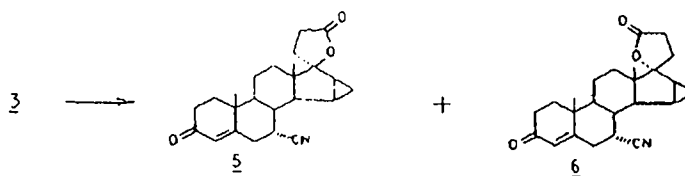
Das gleiche Gemisch erhält man, wenn 2 unter identischen Bedingungen behandelt wird. Das Produkt-Verhältnis 8:2 der Verbindungen 2 und 1 stellt somit das thermodynamische Gleichgewicht der säurekatalysierten Isomerisierung dar. Mechanistisch läßt sich diese Umlagerung über die primäre Protonierung des Lactonsauerstoffs erklären, die dann zur Ausbildung eines Homöallylkations führt⁴, das zusätzlich durch die Carboxylgruppe stabilisiert wird und innermolekular von der Carbonsäure von der Ober- oder Unterseite unter Lactonringbildung angegriffen werden kann. Der α -Angriff ist wegen der β -Ständigkeit des 15,16-Methylenringes und der 18-Methylgruppe begünstigt.



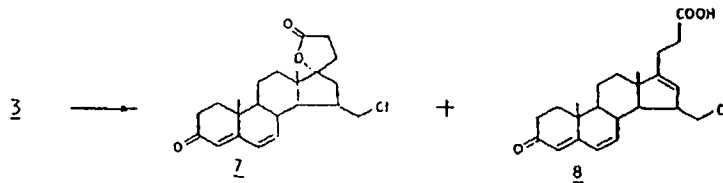
Diese Umlagerung ist allgemein anwendbar auf 15 β ,16 β -Methylenlactone. So läßt sich aus 3 die Verbindung 4 in Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1 bei 60°C darstellen.⁵



Diese Isomerisierung kann auch durch Lewisäuren katalysiert werden. So liefert die Umsetzung von 3 mit Diethylaluminiumcyanid in Dichlormethan oder Benzol ein Gemisch der 7-Cyanide 5 und 6, während bei der Verwendung des basischeren Lösungsmittels THF nur 5 erhalten werden kann.



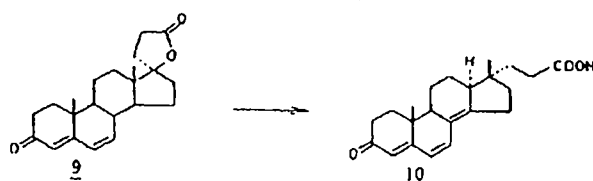
Untersucht man die Isomerisierung unter Bedingungen (Essigsäure/konz. HCl 1:1), die ausgehend von 17 α -Alkyltestosteronderivaten unter Wanderung der 18-Methylgruppe Δ^{13-17} -Dialkylverbindungen ergeben,⁶ so erhält man ein Gemisch des Isolactons 7 und einer Säure 8, deren Strukturauflösung erst nach der Veresterung mit Diazomethan gelang.⁷



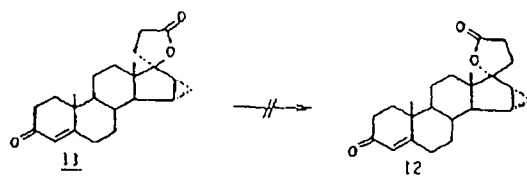
725

5465

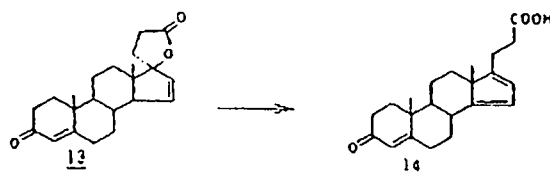
Die Bildung von 7 und 8 läßt sich über den nucleophilen Chloridangriff auf das primär gebildete Homoallylkation erklären. Um den Einfluß des 15B,16B-Cyclopropanringes auf die Umlagerung zu untersuchen, wurde das in 15,16-Position unsubstituierte Spirolacton 9 den säurekatalysierten Umlagerungsbedingungen unterworfen. Setzt man Verbindung 9 unter Standardbedingungen (Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1, 60°C) um, so kann nach 72 Stunden nur Ausgangsmaterial isoliert werden. Führt man die Reaktion in Essigsäure/konz. HCl 1:1 durch, wird als einzige Verbindung die Säure 10 isoliert (Fp: 220-222°C/Lit.⁸ 214-216°C).



Um die Frage zu klären, welchen Einfluß die Substituenten in 15,16-Position auf das Reaktionsverhalten des Spirolactonringes haben, wurde das 15a,16a-Methylenderivat 11 und das Δ^{15} -Analogon 13 den Umlagerungsbedingungen ausgesetzt. Das 15a,16a-Methylen Spirolacton 11 erwies sich unter den Standardbedingungen (Dioxan/2 N H₂SO₄ 9:1) selbst bei 100°C als stabil. Nach 28-stündigem Kochen konnte nur Ausgangsmaterial isoliert werden.



Bei der Umsetzung der Δ^{15} -Verbindung 13 unter Standardbedingungen bildete sich dagegen die Diencarbonsäure 14.⁹



Die Bildung einer 17-Isolactonverbindung konnte auch nach Variation der Reaktionsbedingungen nicht beobachtet werden. Die Bildung von 14 läßt sich durch die Abspaltung eines Protons aus dem intermediär gebildeten Allylkation erklären.

Zusammenfassend kann man das unterschiedliche Reaktionsverhalten der verschiedenen 15,16-substituierten Verbindungen wie folgt beschreiben: Die höhere Reaktivität der Δ^{15} - und der 15B,16B-Methylenverbindungen gegenüber Säuren läßt sich durch die leichte Ausbildung der Allyl- bzw. Homoallylkationen erklären. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen können die gebildeten Carbeniumionen zu unterschiedlichen Produkten abreagieren.

5466

Für das unterschiedliche Reaktionsverhalten der 15 α ,16 α - und 15 β ,16 β -Methylensteroidderivate können sterische Gründe verantwortlich sein. Im Falle der 15 β ,16 α -Methylenverbindungen liegt eine Substituentenhäufung auf der Oberseite des D-Ringes vor. Diese Hinderung kann durch die Ausbildung eines Carbeniumions in der 17-Position vermindert werden, wodurch sich eine Stabilisierung des Homoallylkations ergibt. Im Falle der 15 α ,16 α -Methylensteroidderivate entfällt diese zusätzliche Stabilisierung, d.h. die Ausbildung des Carbeniumions ist energetisch weniger bevorzugt. Deshalb sind die 15 α ,16 α -Methylensteroidderivate stabiler gegenüber Säuren.

LITERATUR:

1. Robert R. Burtner, in: "Hormonal Steroids, Biochemistry, Pharmacology and Therapeutics", Proceedings of the First International Congress on Hormonal Steroids, Edited by L. Martini and A. Pecile. Academic Press, New York and London 1965, Vol. 2, p. 31.
2. K. Nickisch, O. Bittler, J. Casals-Stenzel, H. Laurent, R. Nickolson, Y. Nishino, K. Petzoldt and R. Wiechert, J. Med. Chem. 28, 546 (1985).
3. G. Raptis, persönliche Mitteilung.
4. H. Laurent, H. Müller und R. Wiechert, Chem. Ber. 99, 3836 (1966).
5. Fp: 225-226°C; H-NMR (CDCl₃): 0.9 (s, 3, 18-CH₃), 1.13 (s, 3, 19-CH₃) ppm; UV: λ_{max} (c) 284 (27050); IR (KBr): 1765, 1660, 1620, 1585 cm⁻¹.
6. A. Segaloff and R.O. Gabbard, Steroids 9, 433 (1964).
7. Z: Fp: 278-280°C;
H-NMR (CDCl₃): 0.98 (s, 3, 18-CH₃), 1.16 (s, 3, 19-CH₃), 3.49 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.70 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl, 5.72 (s, 1, H-4), 6.20 (s, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1770, 1665, 1620, 1590 cm⁻¹.
B: (als Methylester) H-NMR (CDCl₃): 1.07 (s, 3, 18-CH₃), 1.18 (s, 3, 19-CH₃), 3.52 (dd, 12 + 11 Hz, 1) und 3.73 (dd, 12 + 4 Hz, 1) -CH₂Cl, 3.7 (s, 3, -COOCH₃), 5.58 (s, 1, H-16), 5.69 (s, 1, H-4), 6.2 (m, 2, H-6 und H-7) ppm;
IR (KBr): 1740, 1665, 1620, 1585 cm⁻¹.
8. M. Sadée, S. Riegelman and L.F. Johnson, Steroids 22, 595 (1971).
9. H-NMR (D₅-Pyridin): 1.04 (s, 3, 18-CH₃), 1.10 (s, 3, 19-CH₃), 5.82 (s, 1, H-16), 5.86 (s, 1, H-4), 6.16 (s, 1, H-15) ppm;
UV: λ_{max} (c) 242 (16500);
IR (KBr): 2500-3000, 1735, 1660, 1620, 1605, 1570 cm⁻¹.
(Received in Germany 2 August 1986)

REORDENAMIENTOS EN MEDIO ÁCIDO DE LOS DERIVADOS DE LA
15 β ,16 β -METILEN-17 α -PREGNENO-21,17-CARBOLACTONA

Klaus Nickisch, Dieter Bittler, Henry Laurent y Rudolf
Wiechert

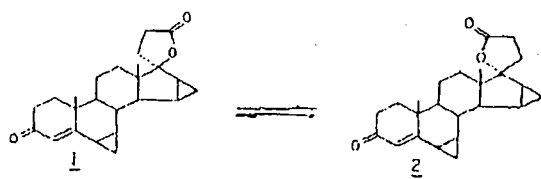
Laboratorios de investigación de Schering AG Berlin y
Bergkamen; Müllerstr. 170 -178; D - 1000 Berli 65

Resumen: Se describen los reordenamientos catalizados por ácidos que sufren los derivados 15,16-sustituídos de la 17 α -pregneno-21,17-carbolactona

Desde que la spironolactona (7 α -acetiltio-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona) fue incorporada a la terapia se ha puesto mucho empeño en buscar nuevos antagonistas esteroides de aldosterona con efectos secundarios endocrinológicos reducidos. Las relaciones de estructura-efecto que se han desarrollado muestran que prácticamente todas las modificaciones de la 17-spiropentalactona producen una reducción del efecto antimineralocorticoide. Los ensayos llevados a cabo en nuestros laboratorios demostraron que el efecto aldosterona-antagonista de los compuestos conocidos puede ser mejorado marcadamente por anelación de un ciclo 15 β ,16 β -ciclopropano.

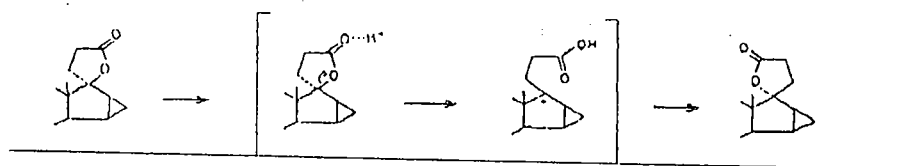
Durante nuestros trabajos de síntesis con esta clase de sustancias tropezamos con un comportamiento particular de estas 15 β ,16 β -metilenspirolactonas, del cual hablaremos a

continuación. Durante la purificación final de algunas sustancias de ensayo del grupo de las 15 β ,16 β -metilenspirolactonas se aislaron productos secundarios que desde el punto de vista cromatográfico se comportaban de manera casi idéntica y cuyos espectros UV e IR apenas se diferenciaban de los espectros de los respectivos productos principales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de estos productos secundarios muestran un corrimiento importante a campos altos correspondiente al grupo 18-metilo de aproximadamente 0.2 ppm. Este corrimiento permite concluir que el grupo 18-metilo y la función 17-lactona no se encuentran más en posición β . La mejor manera de explicar todos los datos espectroscópicos disponibles es partiendo de la existencia de una spiro lactona isómera. Un estudio preciso de las condiciones bajo las cuales se produce esta isomerización permitió establecer que se trata de una reacción catalizada por ácidos. Así, el compuesto 1 pudo ser transformado en una mezcla 8:2 formada por 2 y 1 por tratamiento con ácido clorhídrico 0.1 N a temperatura ambiente y en un lapso de 3 horas.

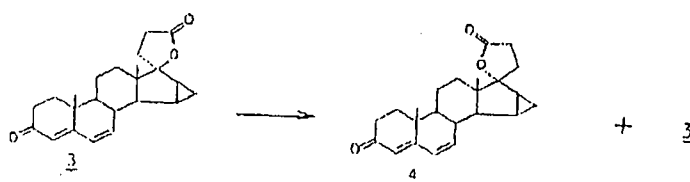


Se obtiene la misma mezcla cuando se trata el compuesto 2 en condiciones idénticas. La relación de productos 8:2 de

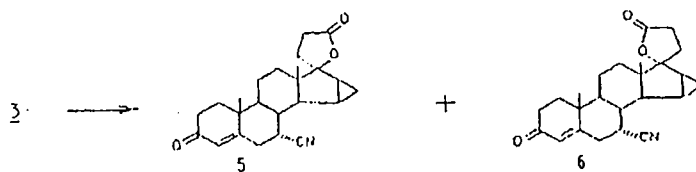
los compuestos 2 y 1 representa, por lo tanto, el equilibrio termodinámico de la isomerización catalizada por ácidos. El mecanismo de este reordenamiento puede ser explicado partiendo de la protonización primaria del oxígeno de la lactona que culmina en la formación de un catión homoalílico. Este catión se estabiliza adicionalmente a través del grupo carboxilo y puede ser atacado en forma intramolecular por el ácido carboxílico desde el lado inferior o el lado superior para formar la lactona. El ataque α está favorecido debido a la ubicación en posición β del grupo 18-metilo y del anillo del 15,16-metileno.



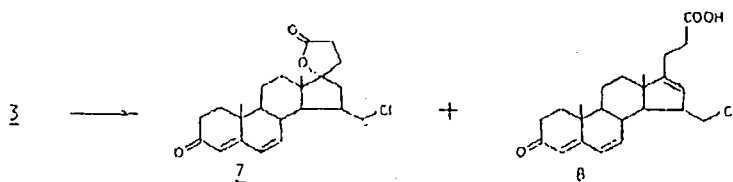
Este reordenamiento puede ser aplicado en forma general a las 15 β ,16 β -metilenspirolactonas. De esta manera se puede preparar el compuestos 4 por reacción de 3 en dioxano/ H_2SO_4 2N 9:1 a 60° C.



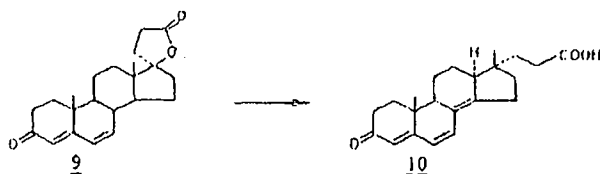
Esta isomerización también puede ser catalizada por ácidos de Lewis. Así, por reacción de 3 con cianuro de dietilaluminio en diclorometano o benceno se obtiene una mezcla de 7-cianuros de fórmulas 5 y 6, mientras que empleando el disolvente básico THF sólo se obtiene el compuesto 5.



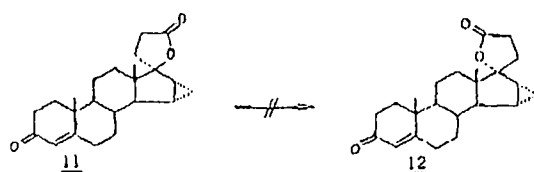
Al estudiar la isomerización en condiciones (ácido acético/HCl conc. 1:1) que permiten obtener compuestos de Δ^{13} -17,17-dialquilo a partir de derivados de 17α -alquiltestosterona con migración del grupo 18-metilo, se obtuvo una mezcla formada por la isolactona 7 y un ácido 8 cuyas estructuras pudieron ser esclarecidas recién después de la esterificación con diazometano.



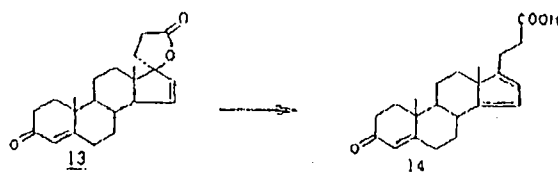
La formación de 7 y 8 se explica a través del ataque nucleófilo del cloruro sobre el catión homoalílico primario. Para estudiar la influencia del anillo de $15\beta,16\beta$ -ciclopropano sobre el reordenamiento se sometió la spiro-lactona 9 no sustituida en posición 15,16 a las condiciones de reordenamiento con catálisis ácida. Si el compuesto 9 se hace reaccionar en condiciones estándar (dioxano/ H_2SO_4 2N 9:1, $60^\circ C$) sólo se obtiene el material de partida después de 72 horas. Si la reacción se lleva a cabo en ácido acético/HCl conc. 1:1 se obtiene el ácido 10 (P.f. $220-222^\circ C$ /Lit. 214-216) como único producto.



Para responder la pregunta respecto de la influencia que ejercen los sustituyentes en posición 15,16 sobre el comportamiento de reacción del anillo de spiro-lactona se sometieron el derivado de 15 α ,16 α -metileno 11 y el análogo Δ^{15} de fórmula 13 a las condiciones de reordenamiento. La 15 α ,16 α -metilenspirolactona 11 demostró ser estable en condiciones standar (dioxano/H₂SO₄ 2N 9:1), incluso a 100°C. Después de calentar a reflujo durante 28 horas sólo se obtuvo el material de partida.



En cambio en la reacción del compuesto Δ^{15} de fórmula 13 en condiciones estándar se formó el ácido dienocarboxílico de fórmula 14.



Después de variar las condiciones de reacción tampoco se pudo observar la formación de una 17-isolactona. La formación de 14 se debe a la escisión de un protón a partir del catión alílico que se forma como intermediario.

Los diferentes comportamientos de los distintos compuestos sustituidos en posición 15,16 pueden ser resumidos de la siguiente manera: la reactividad más alta del compuesto Δ^{15} y del compuesto 15 β ,16 β -metileno frente a los ácidos se debe a la facilidad con que se forman los cationes alílico y homoalílico. Dependiendo de las condiciones de reacción, los iones carbenio formados pueden reaccionar para formar diferentes productos.

Los diferentes comportamientos de reacción que muestran los derivados de 15 α ,16 α -metileno y 15 β ,16 β -metileno se pueden deber a motivos estéricos. En el caso de los compuestos de 15 β ,16 β -metileno existe una acumulación de sustituyentes sobre la parte superior del anillo. Este impedimento puede ser disminuido a través de la formación de un ión carbenio en la posición 17, logrando así la estabilización del catión homoalílico. Esta estabilización adicional no se produce en el caso de los derivados de 15 α ,16 α -metileno, es decir que la formación del ión carbenio está energéticamente menos favorecida. Por esta razón los derivados de 15 α ,16 α -metileno son más estables frente a los ácidos.

Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design

ANEXO B
733 29

D38

EDITED BY

Michael E. Aulton BPharm PhD MPS
Reader in Pharmacy, Leicester Polytechnic, Leicester, UK



EDINBURGH LONDON MELBOURNE AND NEW YORK 1988

734

CHURCHILL LIVINGSTONE

Medical Division of Pearson Professional Ltd
Distributed in the United States of America by
Churchill Livingstone Inc., 650 Avenue of the Americas,
New York, 10011, and associated companies, branches
and representatives throughout the world.

© Michael Aulton 1988

All rights reserved. No part of this publication may
be reproduced, stored in a retrieval system, or
transmitted in any form or by any means, electronic,
mechanical, photocopying, recording, or otherwise,
without the prior permission of the publishers
(Churchill Livingstone, Robert Stevenson House, 1-3
Baxter's Place, Leith Walk, Edinburgh EH1 3AF), or
a Licence permitting restricted copying in the United
Kingdom issued by the Copyright Licensing Agency Ltd,
90 Tottenham Court Road, London, W1P 9HE.

First published 1988

Reprinted 1989

Reprinted 1990

Reprinted 1991

Reprinted 1992

Reprinted 1994 (twice)

Reprinted 1995

Reprinted 1996

ISBN 0-443-03643-8

British Library Cataloguing in Publication Data
A catalogue record for this book is available from the
British Library

Library of Congress Cataloguing in Publication Data
A catalog record is available from the Library of
Congress

Printed in Hong Kong
CPP/09

The
publisher's
policy is to use
paper manufactured
from sustainable forests

tion is dissolution rate limited, the value of C is normally maintained at a very low value by virtue of absorption of the drug. Hence dissolution occurs under so-called 'sink' conditions, (see Chapter 5) i.e., under conditions such that the value of $(C_s - C)$ approximates to C_s . Thus for dissolution of a drug in the gastrointestinal fluids under sink conditions, the Noyes-Whitney equation may be expressed as

$$\frac{dm}{dt} = \frac{D A C_s}{h} \quad (9.7)$$

Let us now consider how various physico-chemical properties exhibited by a drug can influence its rate of dissolution in the gastrointestinal fluids.

Particle size According to the Noyes-Whitney equation, an increase in the total effective surface area of drug in contact with the gastrointestinal fluids will cause an increase in dissolution rate. Provided that each particle of drug is intimately wetted by the gastrointestinal fluids, the effective surface area exhibited by the drug will be directly proportional to the particle size of the drug. Hence the smaller the particle size, the greater the effective surface area exhibited by a given mass of drug and the higher will be the dissolution rate. Particle size reduction is thus likely to result in increased bioavailability provided that absorption of the drug is dissolution rate limited.

A striking example of this effect is provided by griseofulvin. A reduction in particle size from about $10 \mu\text{m}$ (specific surface area = $0.4 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) to $2.7 \mu\text{m}$ (specific surface area = $1.5 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$) was shown by Atkinson *et al.* (1962) to produce an approximate doubling in the amount of griseofulvin absorbed in humans. Duncan *et al.* (1962) also demonstrated that particle size reduction of griseofulvin permitted similar blood levels of this drug to be obtained in humans with half the original dose, i.e. a dose of 0.25 g instead of 0.5 g of griseofulvin.

Other drugs whose bioavailabilities have been enhanced by particle size reduction include sulphadiazine, phenothiazine, tolbutamide, spironolactone, aspirin, nitrofurantoin, digoxin and bishydroxycoumarin (Fincher, 1968; Shaw *et al.*, 1973; Florence *et al.*, 1974; Nash *et al.*, 1974/75). It is interesting to note that in the case

of nitrofurantoin, the inclusion of small-sized particles of this drug in tablets gave an increased incidence of undesirable side effects. The enhanced bioavailability resulting from particle size reduction was believed to be responsible for these undesirable side effects. This is an example where improved bioavailability resulted in patients becoming overmedicated.

It is possible that particle size reduction may fail to increase the bioavailability exhibited by a drug. This would be the case for a drug whose absorption was not dissolution rate limited. In the case of a poorly soluble, hydrophobic drug, whose absorption is dissolution rate limited, extensive particle size reduction can increase the tendency of the particles to aggregate in the aqueous gastrointestinal fluids with a consequent reduction in effective surface area, dissolution rate and hence bioavailability. Certain drugs such as penicillin G and erythromycin are unstable in gastric fluids. Thus chemical degradation will be minimized if such a drug does not dissolve readily in gastric fluids. Hence particle size reduction would not only produce an increased rate of drug dissolution in gastric fluid but also an increase in the extent of drug degradation. This would result in a decrease in the amount of intact drug available for absorption from the small intestine.

Solid dispersions A unique approach to presenting a poorly soluble drug in an extremely fine state of subdivision to the gastrointestinal fluids, is the administration of the drug in the form of a solid eutectic mixture. Such a mixture consists of a microcrystalline dispersion of the poorly soluble drug (e.g. sulphathiazole) in a matrix consisting of a physiologically inert, readily water-soluble solid such as urea. The water-soluble solid is often referred to as the 'carrier'. Exposure of this type of solid dispersion system to the gastrointestinal fluids results in dissolution of the water-soluble matrix (carrier). As the matrix dissolves it exposes the dispersed poorly soluble drug, which is in an extremely fine state of subdivision, to the aqueous gastrointestinal fluids. Hence the poorly soluble drug is presented to the aqueous fluids in a form which facilitates its dissolution rate and bioavailability. It is interesting to note that the bioavailability of sulphathiazole was found to be increased when this drug was presented in the form of