



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-065489- -00022-0000

Fecha: 2008-06-06 16:23:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve. 1 REGDEPOSITO
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 12

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2000/000211

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: **Fax:**

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10. Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

Número de expediente:

00-065.489

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Me permito solicitar el
cambio de nombre del solicitante de **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT** por el de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

6

Comprobante de pago No. 08-44.022

Fecha

Junio 4, 2008

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☒

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta el cambio de nombre

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando
sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

J. Ian Raisbeck

C.C. 79.376.996 Bta T.P. 135.799

737

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 44,022
FECHA : JUNIO 4 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 00-065489- -00022-0000

Fecha: 2008-06-06 16:23:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 608 MODIFICASOLICIT Folios: 12

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISREK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	338833	03/06/2008	4,537,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.:

438
3

Certificado de registro según § 21 disposición notarial nacional
(Eintrag)

Debido a mi verificación en el registro mercantil del juzgado Charlottenburg del número comercial HRB 283 B el día 27.04.2007 confirmo:

A través de resolución de la Asamblea General del 13.09.2006 Schering Sociedad Anónima ha cambiado la empresa (§ 1 párrafo 1 del reglamento) a Bayer Schering Pharma Sociedad Anónima.

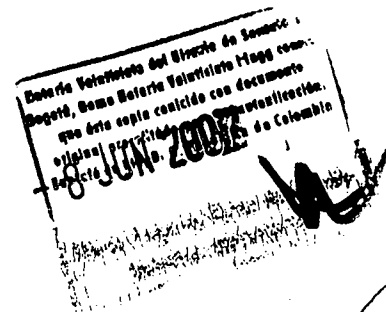
Este cambio entró en vigor el 29.12.2006. La inscripción en el registro mercantil fue efectuada el 20.12.2006.

Berlín, 27. Abril 2007

Firma

Notario

Sello – Dimitri Rempen – Notario en Berlín



Watzke

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

739
4

APOSTILLE
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Dimitri R E M P E N _____

3. en su calidad de Notario en Berlín _____

4. está proveída con el sello
del Notario _____

confirmado

5. en Berlín

6. el 02.05.2007

7. por el presidente de la audiencia provincial en Berlín

8. bajo el número. 9101 a E-F 2563/07

9. Sello

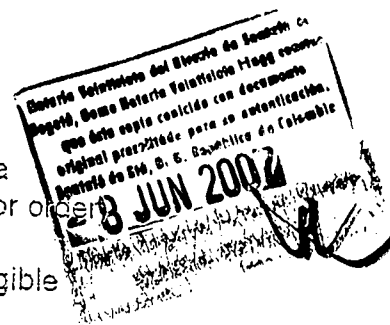
10. Firma
p.o. (por oír)

Firma ilegible

Bünning

(Jueza presidente de la audiencia provincial)

AVR 95a



Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

740
5

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 02.05.2007

7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

unter Nr. 9101a E-F 2563/07

9. Siegel/
Stempel

10. Unterschrift

Im Auftrage

B ü n n i n g

(Vorsitzende Richterin am Landgericht)

Boletín Notarial de la Corte de Apelaciones de Lima
Según, como Notario Notario Notario Notario
que esta copia coincide con el documento
original presentado para su autenticación.
Boletín de N.º 8 JUN 2007

741
6

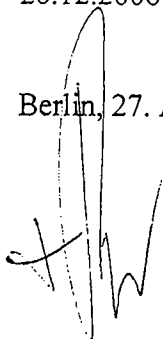
Registerbescheinigung gemäß § 21 BNotO

Aufgrund meiner Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Charlottenburg zur
Geschäftsnummer HRB 283 B am 27.04.2007 bescheinige ich hiermit:

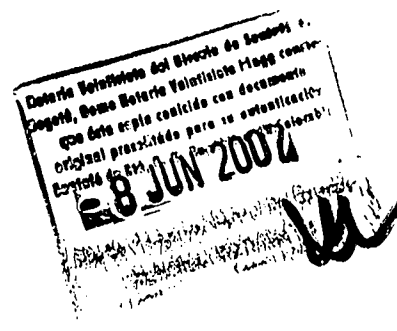
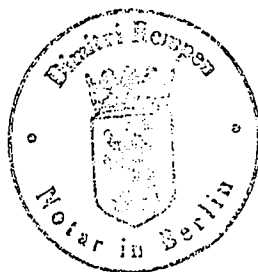
Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 13.09.2006 hat die Schering Aktiengesellschaft
die Firma (§ 1 Absatz 1 der Satzung) in Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft geändert.

Die Änderung wurde am 29.12.2006 wirksam. Die Eintragung im Handelsregister erfolgte am
20.12.2006.

Berlin, 27. April 2007



Notar





742

N 007422051

1 FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-
2 SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de
3 OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING
4 PHARMA AG.- En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día NUEVE de MARZO del año DOS MIL SIETE, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 COMPARECE: Dagmar MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIE-
12 NE: por su propio derecho.- Y la compareciente EXPRESA: PRIMERO: Que la
13 Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado a transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo que me
19 nente transcribiré en la presente.- SEGUNDO: Manifiesto bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente y en virtud de no haber sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- TERCERO: En consecuencia, DI-
22 CE: Que en uso de la facultad conferida por el Poder otorgado, SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
23 mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
25 SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-

CECBA - L 4 GCBA

LEGALIZACIÓN

070312117346



\$20.00

13:51:46

12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA

LEGALIZACIÓN

070312054713



\$39.00

13:51:54

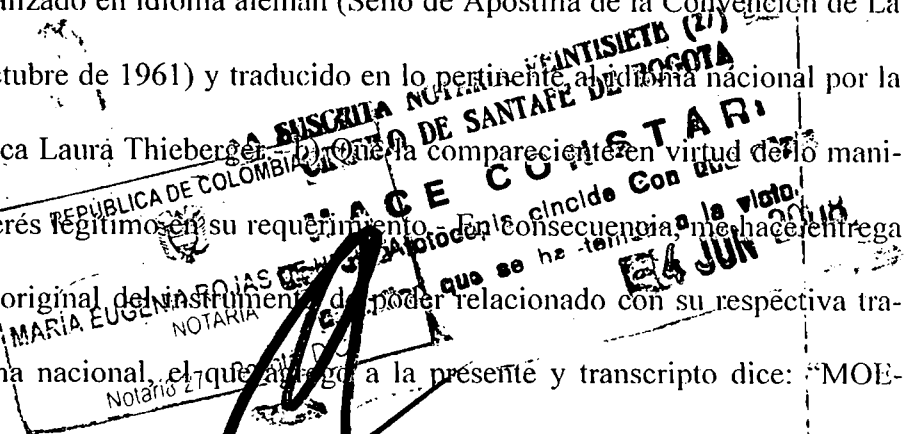
12/03/2007

LA SUSCRITA NOTARIA VISTO EL PODER (P) DE COLOMBIA
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA (C)
HACE CONSTAR
Que el fotocopyado ha tenido plena validez y no ha sido revocado,
En consecuencia, DI-
CE: Que en uso de la facultad conferida por el Poder otorgado, SUSTITUYE PARCIALMENTE el poder
mencionado a favor de Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK, al
solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad "BAYER
SCHERING PHARMA AG", y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-



N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISEIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger. b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento. En consecuencia, me hago entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que allego a la presente y transcripto dice: "MOE-



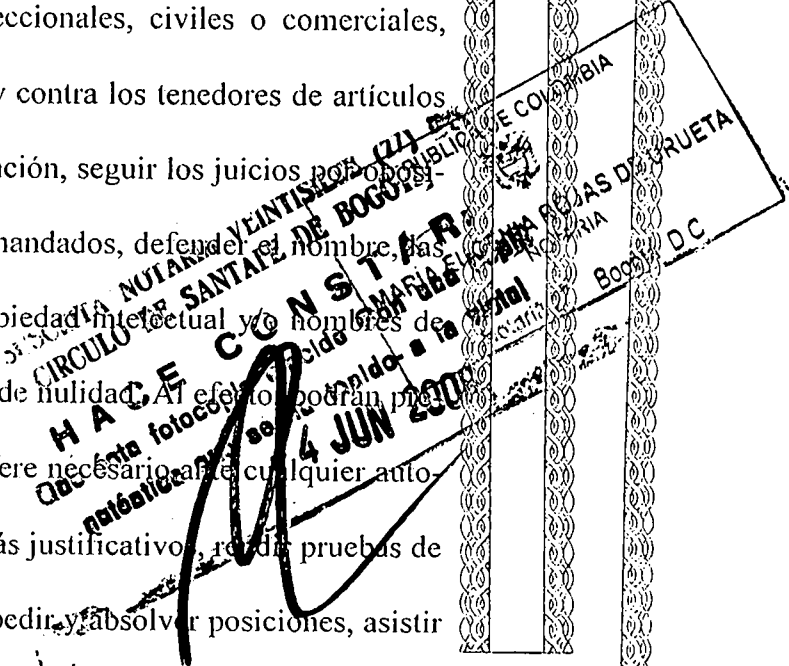


443

6

N 007422052

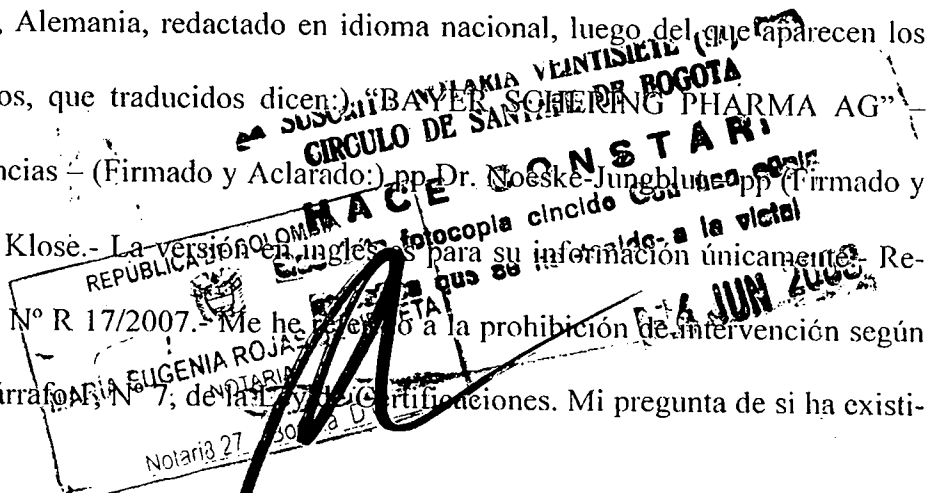
1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por opor-
20 tación u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativo, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir





N 007422052

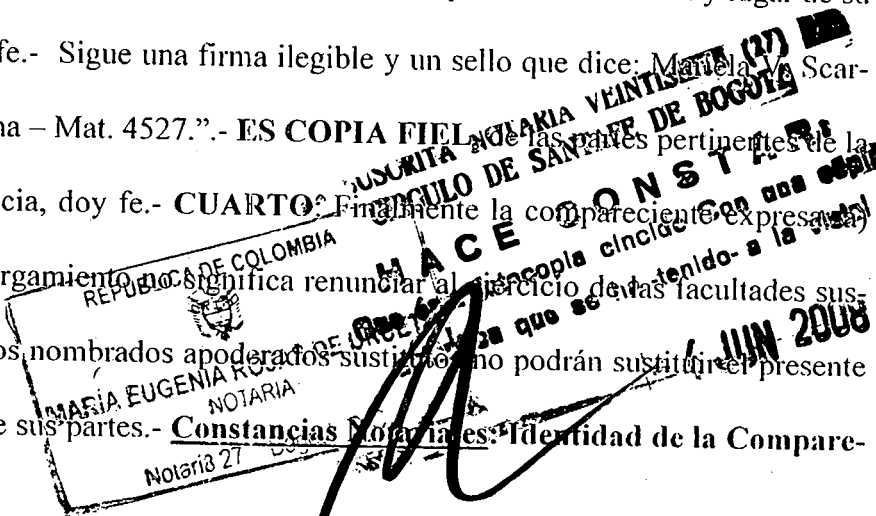
a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar,
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar-
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju-
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán,
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema-
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra-
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín,
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem-
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual -
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los
siguientes textos, que traducidos dicen: "BAYER SCHERING PHARMA AG"
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut pp (Firmado y
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente. Re-
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he adherido a la prohibición de intervención según
el artículo 3, párrafo N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-





N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela Van Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: Que el presente otorgamiento significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustituirán no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-





N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

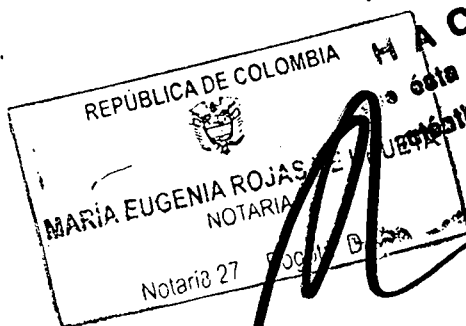
47

48

49

50

LA SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR:
que esta fotocopia coincide con una copia
auténtica que se ha tenido a la vista.



4 JUN 2008



L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE** obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070312117346/0** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

[Handwritten signature]
ESC. EDIDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA
HACE CONSTAR
Que ésta fotocopia cindido con una copia
auténtica que se ha -13444- EUGENIA ROJAS DE URUETA
NOTARIA
Bogotá - D.C.
4 JUN 2008

APOSTILLE

REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre

BA 4731
CIUDAD DE
BUENOS AIRES



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
BOLETERO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

SUSCRITA NOTARIA VEINTISIETE (27) DE
CIRCULO DE SANTA FE DE BOGOTA

HACE CONSTAR

Que ésta fotografía coincide con una copia
auténtica que se ha tenido en poder de la

4 JUN 2008

REPUBLICA DE COLOMBIA

NOTARIA

NOTARIA ENGENIA ROJAS DE URUETA

BOGOTA D.C.



No. 00-065489- -00022-0000

Fecha: 2008-06-06 16:23:41 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO
Act. 608 MODIFICASOLICIT Follos: 12

FORMULARIO ÚNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

P2000/000211

SOLICITUD DE:

1

☐

Corrección de Error Material.

☒

Modificación a una Solicitud.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: ALEMANA

Lugar de Constitución: ALEMANIA

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10. Bogotá

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

4

Número de expediente:
00-065.489

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada Me permito solicitar el
cambio de nombre del solicitante de ~~SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT~~ por el de
~~BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT~~

6

Comprobante de pago No. 08-44.022

Fecha

Junio 4, 2008

7

Anexos

☒

Comprobante de pago de la tasa.

☒

Poderes, si fuere el caso. Documento que soporta el cambio de nombre

☐

Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando
sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

C.C. 79.376.996 Bta T.P. 135.799

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DET : 900170037-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 44,822
FECHA : JUNIO 4 DE 2008

*** COMS I G N A C I O N ***

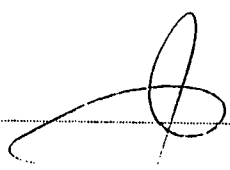
DEPOSITARIO	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAQU	FECHA PAG	Gr. PAQU
CLARITE DATESER	COMS I G N A C I O N	BANCO DE BOGOTA	952754307	538833	07/06/2008	4,357,000.00

*** C O M P E R T I D O ***

CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1. 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION	
12. MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	103,000.00
TOTAL :	\$ 103,000.00

VALOR : CUATRO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPERIENCIA No. _____

Certificado de registro según § 21 disposición notarial nacional
(ENotO)

Debido a mi verificación en el registro mercantil del juzgado Charlottenburg del número comercial HRB 283 B el día 27.04.2007 confirmo:

A través de resolución de la Asamblea General del 13.09.2006 Schering Sociedad Anónima ha cambiado la empresa (§ 1 párrafo 1 del reglamento) a Bayer Schering Pharma Sociedad Anónima.

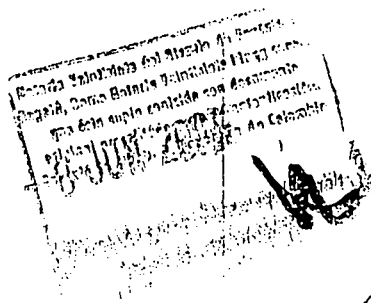
Este cambio entró en vigor el 29.12.2006. La inscripción en el registro mercantil fue efectuada el 20.12.2006.

Berlin, 27. Abril 2007

Firma

Notario

Sello – Dimitri Rempen – Notario en Berlin



Adolf Watzke
Traductor oficial

Res. 2433 Min. Justicia

APOSTILLE
(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: República Federal de Alemania

Este documento publico

2. está firmado por Dimitri R E M P E N _____

3. en su calidad de Notario en Berlín _____

4. está proveída con el sello
del Notario _____

confirmado

5. en Berlín

6. el 02.05.2007

7. por el presidente de la audiencia provincial en Berlín

8. bajo el número. 9101 a E-F 2563/07

9. Sello

10. Firma
p.o. (por orden)

Firma ilegible

B ü n n i n g

(jueza presidente de la audiencia provincial)

AVR 95a

Adolf Watzke
Traductor oficial
Res. 2433 Min. Justicia

Apostille
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Bundesrepublik Deutschland

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Dimitri R e m p e n

3. in seiner Eigenschaft als Notar in Berlin

4. sie ist versehen mit dem Siegel

des Notars

Bestätigt

5. in Berlin 6. am 02.05.2007

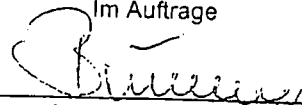
7. durch den Präsidenten des Landgerichts in Berlin

unter Nr. 9101a E-F 2563/07

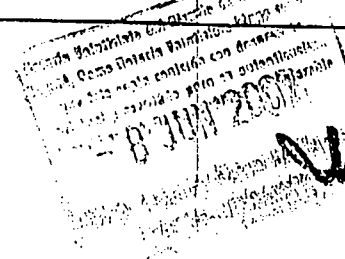
9. Siegel/
Stempel

10. Unterschrift

Im Auftrage


B ü n n i n g

(Vorsitzende Richterin am Landgericht)



753

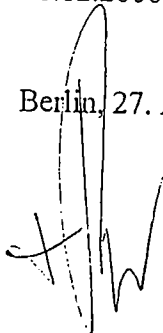
Registerbescheinigung gemäß § 21 BNotO

Aufgrund meiner Einsicht in das Handelsregister des Amtsgerichts Charlottenburg zur
Geschäftsnummer HRB 283 B am 27.04.2007 bescheinige ich hiermit:

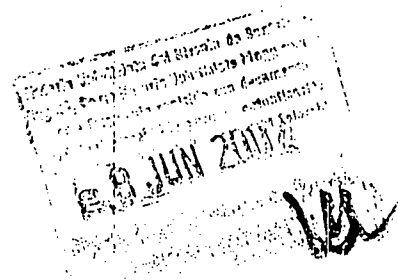
Durch Beschluss der Hauptversammlung vom 13.09.2006 hat die Schering Aktiengesellschaft
die Firma (§ 1 Absatz 1 der Satzung) in Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft geändert.

Die Änderung wurde am 29.12.2006 wirksam. Die Eintragung im Handelsregister erfolgte am
20.12.2006.

Berlin, 27. April 2007



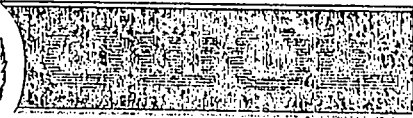
Notar





N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de **COLOMBIA** que co- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcrito en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARCECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcrito dice: "MOE- 50



455

[Handwritten signature]
[Circular stamp: MARIA SILVIA LASANTE]

N 007422052

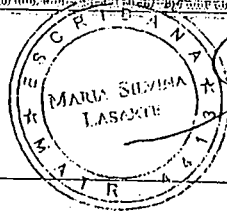
1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 rrespondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 cas y modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir

[Handwritten signature]
[Circular stamp: MARIA SILVIA LASANTE]
[Rectangular stamp: COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA REPUBLICA DE CHILE]



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuado por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen: "BAYER SCHERING PHARMA AG" - 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut, pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo I, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



N 007422053

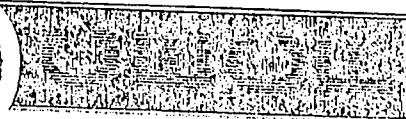
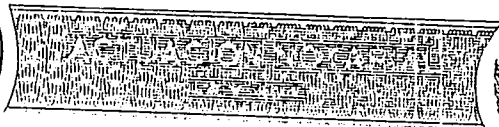
756

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestada por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
pública sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes per-
tinentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRICULA DE TRADUCCIO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS - Tomo III: Folio 14 (Cap.) - Tomo III Folio 329 (La Plata) - COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS Nº 173".- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: "COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización Nº T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti".- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...".- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...".- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione - Escribana - Mat. 4527."- ES COPIA FIEL de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- CUARTO: Finalmente la compareciente expresa: Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

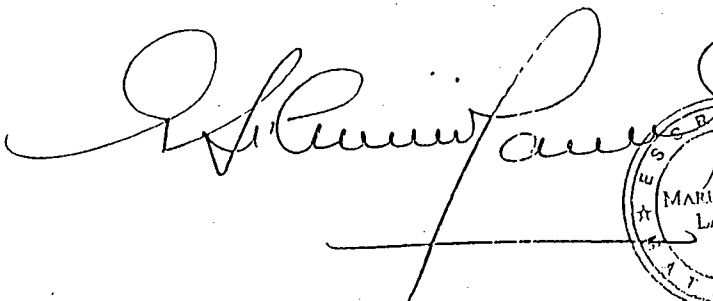


757

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente PRIMERA COPIA en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25




COLEGIO DE ESCRIBANOS (7)
PROVINCIA DE BUENOS AIRES
H A C E C O N S T A R
que 445 fotocopias de esta escritura
quedaron en poder de la Escribana





N 007422054

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

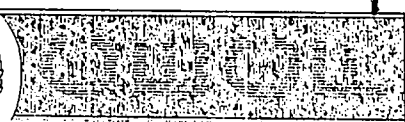
47

48

49

50

COLEGIO DE NOTARIOS VIENTESETE (17) DE
BOGOTÁ DE SANTAFÉ DE BOGOTÁ
ACE CONSTA
Esta fotocopia otorgada con una copia
de los originales que se le han dado a la vista
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIA
BOGOTÁ 27



758

L 007495419

DEL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

abrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **070312117346/0** La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.



Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

[Handwritten signature]

ESC. EDIDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO

LA ASESORA ENRIQUETA SINELLI (C) 2007
CIRCULO DE SAN CARLOS DE BOGOTA
H A C E C O P I A PERMANENTE
Con esta fechoria el documento queda con una copia
permanente en la ciudad de Bogotá.
24 JUN 2007

759
REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

9. Sello / Timbre
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LA CIUDAD DE BUENOS AIRES



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO
MADE CONIST A F
Una sola foto a color con una apostilla
firmada por el Colegio de Escribanos
12 JUN 2007

United States Court of Appeals for the Federal Circuit

2008-1282

BAYER SCHERING PHARMA AG
and BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS, INC.,

Plaintiffs-Appellants,

v.

BARR LABORATORIES, INC.,

Defendant-Appellee.

Peter B. Bensinger, Jr., Bartlit Beck Herman Palenchar & Scott LLP, of Chicago, Illinois, argued for plaintiffs-appellants. With him on the brief was Lawrence D. Rosenberg, Jones Day, of Washington, DC.

George C. Lombardi, Winston & Strawn LLP, of Chicago, Illinois, argued for defendant-appellee. With him on the brief were Bradley C. Graveline, Michael K. Nutter, Eric L. Broxterman and William P. Ferranti.

Nancy L. Tompkins, Townsend and Townsend and Crew LLP, of San Francisco, California, for amicus curiae. With her on the brief was Mark T. Jansen. Of counsel on the brief were Cedric C.Y. Tan and Kristin M. Cooklin, of Washington, DC.

Appealed from: United States District Court for the District of New Jersey

Judge Peter G. Sheridan

UNITED STATES COURT OF APPEALS FOR THE FEDERAL CIRCUIT

2008-1282

BAYER SCHERING PHARMA AG
and BAYER HEALTHCARE PHARMACEUTICALS, INC.,

Plaintiffs-Appellants,

v.

BARR LABORATORIES, INC.,

Defendant-Appellee.

Appeal from the United States District Court for the District of New Jersey in case no.
05-CV-2308, Judge Peter G. Sheridan.

DECIDED: August 5, 2009

Before NEWMAN, FRIEDMAN, and MAYER, Circuit Judges.

Opinion for the court filed by Circuit Judge MAYER. Dissenting opinion filed by Circuit Judge NEWMAN.

MAYER, Circuit Judge.

Bayer Schering Pharma AG ("Bayer") appeals the judgment of the United States District Court for the District of New Jersey, holding U.S. Patent No. 6,787,531 ("531 Patent") invalid due to obviousness. Bayer Schering Pharma AG v. Barr Labs., Inc., No. 05-CV-2308 (D.N.J. March 3, 2008). Because we hold that the invention would have been obvious to try, we affirm.

BACKGROUND

Bayer is a large pharmaceutical company that produces the daily oral contraceptive, Yasmin®. One of the active ingredients in Yasmin, drospirenone, is a progestin that inhibits ovulation. Each of the invalidated claims requires drospirenone as the active ingredient. Drospirenone was known in the art at all times relevant. Its contraceptive qualities are particularly well suited for producing an oral contraceptive because, in addition to inhibiting ovulation, it is a diuretic which will diminish excess water retention arising from the estrogen component of oral contraceptives, and has anti-acne qualities to promote clear skin. These desirable qualities have led to Yasmin's success. Drospirenone is also acid-sensitive. When exposed to low-pH (highly acidic) environments such as found in the human stomach, drospirenone "isomerizes" – that is, the acid catalyzes a reaction that rearranges drospirenone's molecular structure while its molecular composition remains constant. The resulting isomer is non-antimineralocorticoidal, meaning it will not act as a diuretic, removing the desirable anti-bloating effect that sets drospirenone apart from other prior art progestins. Therefore, scientists working with drospirenone for use in an oral contraceptive must be aware of and work around the effects that the human stomach will have on the drug to ensure that its "bioavailability" – the amount of the active drug absorbed into the bloodstream and available to act on the body – is high enough to perform its contraceptive function.

Drospirenone is also a poorly water soluble hydrophobic composition. Because it will not easily dissolve into a volume of liquid, its bioavailability is degraded. To combat this, pharmaceutical producers commonly employ a technique called "micronization,"

whereby the drug's particle size is reduced, increasing its overall surface area. Often (but not always) with a larger surface area, the dissolution rate is also increased, ensuring that all of the poorly water soluble drug that can dissolve will dissolve in a given volume of liquid. With more of the drug dissolved, the drug will exhibit a higher bioavailability. Indeed, Bayer's expert testified at trial that this would be his first choice in attempting to increase the dissolution rate because, among the different ways to increase the dissolution rate, micronization presents the best chance of success. All commercially available oral contraceptives use micronized progestins and/or estrogens, so this technique was well known in the art.

While micronizing a poorly water soluble composition may result in increased bioavailability, micronizing an acid-sensitive composition may also increase its sensitivity to the acid. A drug that isomerizes when exposed to acid thus may isomerize at a faster rate if it is micronized.

One method pharmaceutical companies use to surmount an acid-sensitivity problem with a drug to be taken orally is to deliver the drug via an enteric-coated pill, as opposed to an immediate release pill, also called a "normal pill." An enteric coating is a pH-sensitive film that protects the drug from stomach acid, and only releases the drug when it has passed into the less acidic duodenum and small intestine. However, enteric coatings are not without drawbacks themselves. Coated tablets including enteric coated tablets present an obstacle to absorption, and thus reduce the drug's exhibited bioavailability. Additionally, as was known in the art at the time, they introduce a significant delay in the onset of therapeutic response while creating a considerable patient-to-patient variation of that onset. In fact, even for an individual taking the drug at

different times, the response time may vary considerably from dose to dose. Bayer scientists noticed these intra- and inter-individual bioavailability differences in practice in their studies on beagles and women. This presented a further complication because Bayer required the drug to be 99% effective, and work on all women at a single dose – “one dose must fit all.” A normal pill may not present such variations, but will expose its contents to the stomach’s highly acidic environment.

Dr. Johannes Tack, a Bayer scientist, began work in 1983 to develop drospirenone into an oral contraceptive. At the time, Bayer had been working with a related compound, spirorenone, as a diuretic. When consumed, spirorenone metabolizes into drospirenone, which is still a diuretic, but was found to have progestogenic (contraceptive) effects. Spirorenone itself had some contraceptive effects that Bayer concluded were the result of the appearance of drospirenone when it metabolized. Bayer decided to harness the diuretic effect of isolated drospirenone to create the new contraceptive. Tack consulted prior Bayer work with drospirenone including in vitro isomerization studies performed by a fellow Bayer scientist, Dr. Werner Krause. Krause had also performed in vivo studies with spirorenone, about which he published three articles. These studies, Krause I, II, and III, included the knowledge that drospirenone was a metabolite of spirorenone. Tack decided, however, that these in vivo studies garnered little information on the practice of drospirenone in vivo.

Tack tested the stability of drospirenone in acid at pH 1 to simulate the conditions of the stomach. He found that after 10 minutes, 21% of the drospirenone had

#65

isomerized in the acid, and after 45 minutes, half had isomerized. He came to a critical conclusion:

If the results obtained in vitro are applied to in vivo conditions, it can be presumed that, with an assumed gastric juice volume of 100ml, the majority of the dose (solubility of drospirenone 5-10 mg/l) passes into solution during passage through the stomach and consequently undergoes rapid isomerization. A clear reduction in the bioavailability of the unchanged active substance is to be expected as a result.

The planned studies on the progestogenic efficacy of [drospirenone] should therefore be performed with an enteric-coated formulation.

Tack then moved into clinical studies with an enteric-coated formulation of drospirenone. For five years, Bayer used this coated pill in its studies, even reconfirming in 1988 that drospirenone needed an enteric coating because it isomerized quickly in a pH 1 acidic solution.

In 1988, Bayer also planned a study to determine how effectively its enteric-coated tablet delivered a formulation as compared to an intravenous injection of the same formulation. This study would thus measure the "absolute bioavailability" of the drug. Bayer added what it terms a "non-routine" element to the study, by which it added an unprotected (normal) drospirenone tablet and compared its bioavailability to that of the enteric-coated formulation and the intravenous delivery. Tack expected to find that the enteric-coated tablet would produce a lower bioavailability than an intravenous injection, while the normal pill would produce an even lower bioavailability than the enteric-coated tablet. However, he found that despite his observations that drospirenone would quickly isomerize in a highly acidic environment and his belief therefore that an enteric coating would be necessary to preserve bioavailability, the normal pill and the enteric-coated pill resulted in the same bioavailability. Following this

766

study, Bayer developed drospirenone in a normal pill, for which it would eventually receive the '531 patent.

Bayer relied on the finding that drospirenone would absorb with a normal pill to overcome an obviousness rejection in the Patent and Trademark Office. During prosecution, the examiner rejected the claims as obvious in view of a De Castro reference, which the examiner said taught to micronize poorly soluble drugs to increase their bioavailability. Bayer responded that another piece of prior art, the Nickisch reference, taught that micronizing drospirenone would increase its exposure to the highly acidic environment in the stomach, which would result in increased isomerization. The examiner allowed the claims, giving the specific reason that the prior art suggested that micronizing drospirenone would not work: "The micronized drospirenone will be degraded even more rapidly because the micronization of drospirenone expose [sic] the drug particles in the stomach (acidic). Therefore, to formulate an oral dosage forms [sic] containing the drospirenone particles, which exposed to the gastric environment upon dissolution, would be un[o]bvious in view of the data presented"

The '531 patent issued on September 7, 2004. Claim 1 is representative:

1. A pharmaceutical composition comprising
from about 2 mg to about 4 mg of micronized drospirenone particles,
about 0.01 mg to about 0.05 mg of 17.alpha.-ethinylestradiol, and
one or more pharmaceutically acceptable carriers,
the composition being in an oral dose form exposed to the gastric
environment upon dissolution,
and the composition being effective for oral contraception in a human
female.

Barr Laboratories ("Barr") makes generic pharmaceuticals, and filed an Abbreviated New Drug Application with the Food and Drug Administration seeking approval to market a generic version of Yasmin®. Bayer promptly filed a patent

infringement suit against Barr. The parties agreed that if the '531 patent is valid, Barr infringes claims 1, 5, 8, 27, 29, 36, 49, and 50. Barr then alleged that these claims are obvious, among other invalidity and unenforceability arguments. At trial, the two parties agreed that 2-4 mg drospirenone was well known in the art, as well as its combination with 0.01-0.05 mg 17 α -ethinylestradiol, a pharmaceutically acceptable carrier, and a kit containing 21 such tablets with active ingredients and 7 placebos, to be used as an effective oral contraceptive in human females. Bayer claimed that its innovation was that the drospirenone could be micronized to increase its bioavailability, and that the micronized drospirenone would not need to be enteric coated for protection against the highly acidic gastric environment.

The district court ruled that these claims were invalid as obvious, and rejected Barr's other theories. The court found that a person having ordinary skill in the art would have considered the Krause I, II, and III studies' results that spirorenone though acid-sensitive would nevertheless absorb in vivo because drospirenone is closely related to spirorenone. It also found that while the Nickisch reference did teach that drospirenone isomerizes in vitro when exposed to acid simulating the human stomach, a person of ordinary skill would be aware of the study's shortcomings, and would verify whether drospirenone absorbed or isomerized with precise in vivo and in vitro testing as suggested by the Robert Aulton treatise, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design* (1988). It then held that under KSR International Co. v. Teleflex Inc., 550 U.S. 398 (2007), it would have been obvious to a person having ordinary skill in pharmaceutical formulation to try a normal pill in formulating drospirenone as an oral

contraceptive. Bayer timely appeals this ruling; Barr does not cross-appeal its adverse rulings. We have jurisdiction pursuant to 28 U.S.C. § 1295(a)(1).

DISCUSSION

Obviousness under 35 U.S.C. § 103 is the sole issue in this appeal. Whether an invention would have been obvious at the time the invention was made is a question of law, which we review de novo, based on underlying facts, which we review for clear error. Takeda Chem. Indus., Ltd. v. Alphapharm Pty., Ltd., 492 F.3d 1350, 1355 (Fed. Cir. 2007). A district court's finding is clearly erroneous when, despite some supporting evidence, we are "left with the definite and firm conviction that a mistake has been committed." Forest Labs., Inc. v. Abbott Labs., 339 F.3d 1324, 1328 (Fed. Cir. 2003) (quoting United States v. U.S. Gypsum Co., 333 U.S. 364, 395 (1948)).

A patent may not be obtained 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 the subject matter pertains. 35 U.S.C. § 103(a). An obviousness analysis is based on several factual inquiries. A court must examine the scope and content of the prior art, the differences between the prior art and the claims at issue, and the level of ordinary skill in the pertinent art. Graham v. John Deere Co., 383 U.S. 1, 17-18 (1966). At that point, a court may consider secondary objective evidence of non-obviousness, such as, commercial success, long felt but unsolved need, failure of others, and the like. Id.

In KSR, the Supreme Court stated that an invention may be found obvious if it would have been obvious to a person having ordinary skill to try a course of conduct:

When there is a design need or market pressure to solve a problem and there are a finite number of identified, predictable solutions, a person of ordinary skill has good reason to pursue the known options within his or her technical grasp. If this leads to the anticipated success, it is likely the product not of innovation but of ordinary skill and common sense. In that instance the fact that a combination was obvious to try might show that it was obvious under § 103.

550 U.S. at 421. This approach is consistent with our methodology in In re O'Farrell, 853 F.2d 894 (Fed. Cir. 1988). See Procter & Gamble Co. v Teva Pharms. USA, Inc., 566 F.3d 989, 996-97 (Fed. Cir. 2009); In re Kubin, 561 F.3d 1351, 1359, (Fed. Cir. 2009). O'Farrell observed that most inventions that are obvious were also obvious to try, but found two classes where that rule of thumb did not obtain.

First, an invention would not have been obvious to try when the inventor would have had to try all possibilities in a field unreduced by direction of the prior art. When "what would have been 'obvious to try' would have been to vary all parameters or try each of numerous possible choices until one possibly arrived at a successful result, where the prior art gave either no indication of which parameters were critical or no direction as to which of many possible choices is likely to be successful" an invention would not have been obvious. O'Farrell, 853 F.2d at 903. This is another way to express the KSR prong requiring the field of search to be among a "finite number of identified" solutions. 550 U.S. at 421; see also Procter & Gamble, 566 F.3d at 996; Kubin, 561 F.3d at 1359. It is also consistent with our interpretation that KSR requires the number of options to be "small or easily traversed." Ortho-McNeil Pharm., Inc. v. Mylan Labs., Inc., 520 F.3d 1358, 1364 (Fed. Cir. 2008).

Second, an invention is not obvious to try where vague prior art does not guide an inventor toward a particular solution. A finding of obviousness would not obtain

470

where "what was 'obvious to try' was to explore a new technology or general approach that seemed to be a promising field of experimentation, where the prior art gave only general guidance as to the particular form of the claimed invention or how to achieve it." O'Farrell, 853 F.2d at 903. This expresses the same idea as the KSR requirement that the identified solutions be "predictable." 550 U.S. at 421; see also Procter & Gamble, 566 F.3d at 996-97; Kubin, 561 F.3d at 1359-60.

Because the use of drospirenone with 17 α -ethinylestradiol as an oral contraceptive was known prior art, Bayer represented that the innovation was to micronize the drospirenone to increase its bioavailability, and that the micronized drospirenone would absorb with a normal pill, against the teachings of the prior art. The district court analyzed the prior art and determined that micronizing drospirenone was taught, and that using a normal pill would have been obvious to try.

The court first determined how the person having ordinary skill in the art of pharmaceutical formulation would consider the correlation of in vitro and in vivo tests. It relied principally on Robert Aulton's pharmacologist textbook, *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, which, as the court found, teaches that "dissolution rate data when combined with solubility . . . provide an insight to the formulator into the potential in vivo absorption characteristics of a drug. However, in vitro tests only have significance if they can be related to in vivo results. Once such a relationship has been established, in vitro dissolution tests can be used as a quality control test. (Aulton, p. 9)." The court concluded that the person of ordinary skill would not accept in vitro testing as valid without a correlation to in vivo tests.

With that knowledge, the court then turned to micronization. It found that Aulton cut both ways on this point, because it taught both that micronizing a poorly water soluble substance like drospirenone may increase its absorption rate, but may also increase the rate of degradation. However, Aulton stated, and other evidence corroborated, that "it is now generally recognized that poorly soluble drugs showing a dissolution rate limiting step in the absorption process will be more readily bioavailable when administered in a finely subdivided [micronized] form with larger surfaces than as the coarse material. . . . The fine material often in micronized form with larger specific surface dissolves at faster rates which can lead to improved drug absorption by passive diffusion." The district court acknowledged that the prior art suggested that there would be concern about the dissolution of a poorly water soluble acid-sensitive drug, but found that the prior art generally suggests that micronization could improve the dissolution of drospirenone. It concluded that a person having ordinary skill would have seen it as a viable option.

Bayer argues that this is clear error because the court relied on one piece of prior art to show that micronization has been shown to work on acid-sensitive compounds. The court reviewed the Hargrove reference, which was a study on micronizing progesterone, concluding that "it confirms that not all acid-sensitive drugs require enteric coating." This is incorrect, as Barr agrees, because progesterone is not an acid-sensitive drug. However, Bayer's own expert, Dr. James McGinity, testified that micronization is the first choice solution because it presents the best chance for success. So there remains adequate support for the conclusion that micronization was a viable option.

The district court then moved to Bayer's second alleged non-obvious aspect of the invention, whether the formulation should use an enteric-coated or normal tablet delivery. The court considered Bayer's argument that prior art taught formulation scientists to employ an enteric coating on drospirenone, and Barr's argument that an enteric coating is so complicated, expensive, cumbersome to manufacture, and prone to variability that it only would be used as a last resort by formulation scientists working with an acid-sensitive drug. The court found neither side persuasive, and considered the prior art as the center, again focusing on the Aulton textbook. It found that Aulton recognizes the necessity of an enteric coating to the formulation of acid-sensitive drugs, but that an enteric coating also introduces drawbacks, including that enteric coated tablets have the lowest bioavailability of all drug delivery forms. Poor bioavailability of drospirenone is the major problem that Tack sought to solve. The district court further found that Aulton teaches that there is variability in bioavailability both intra- and inter-subject when using enteric coated tablets, which is a significant obstacle to Bayer's requirement that the drug must be 99% effective for all women.

In effect, while Bayer argued that prior art teaches away from using micronized drospirenone in a normal tablet, Barr argued that the prior art teaches away from using an enteric coating. What the parties have done, however, is present the options available to a pharmaceutical formulator having ordinary skill to solve the problem of acid-sensitive but hydrophobic drospirenone.

Barr argued that the Krause series on spirorenone is controlling because of the great similarity between spirorenone and drospirenone. The Krause series tested the bioavailability of spirorenone in vivo in humans and monkeys to determine whether

there was need to develop a "pharmaceutical formulation resistant to gastric juice." The studies each found no spirorenone isomers in the subjects' blood streams, and concluded that spirorenone is absorbed before it isomerizes. Furthermore, an in vitro comparison found that drospirenone isomerized in pH 1 acid with a profile similar to spirorenone. The court found that the drugs were closely related in that they are both (1) acid-sensitive at similar rates, (2) steroids having the same pharmacological properties, (3) derivatives of the same drug, (4) of the same chemical composition except for one bond, and (5) from the same family of substances. The court then concluded that a person of ordinary skill would find the drugs closely related, and would therefore access these studies when formulating drospirenone. He would be led to believe that drospirenone, like spirorenone, may absorb in vivo, but isomerize in vitro.

Bayer argues now that the district court ignored key differences between drospirenone and spirorenone, such as that the former isomerizes 40% faster than the latter, and that drospirenone is more soluble and thus could dissolve and isomerize in acid faster. This is irrelevant because the Krause series prior art is not an anticipatory reference. It can be used to show that a drug formulator having ordinary skill had a viable known option to consider with micronized, unprotected drospirenone, and a reasonable expectation that drospirenone would perform similarly (even if not identically) to the spirorenone in the Krause series. See O'Farrell, 853 F.2d at 903-904 ("Obviousness does not require absolute predictability of success . . . all that is required is a reasonable expectation of success.").

Similarly, Bayer argued that the Nickisch article teaches that drospirenone isomerizes when exposed to acid in vitro, teaching away from allowing exposure to the

gastric environment, and thus suggesting the need for an enteric coating. Barr attacked the merits of the study as it would apply to the practice of drospirenone in vivo, noting that Nickisch did not test drospirenone in vivo to correlate its in vitro findings. Barr also challenged the Nickisch reference on the grounds that drospirenone was found to isomerize slowly and would not have isomerized before the stomach emptied, that the in vitro environment was too extreme to be compared to an in vivo practice, and that it did not explain its testing protocols. The court found that a person of ordinary skill in the art would recognize that Nickisch establishes that drospirenone isomerizes in vitro, but would be alerted to the study's shortcomings when used in vivo.

At this point, a person having ordinary skill in the art has reached a crossroads where he must choose between two known options: delivery of micronized drospirenone by a normal pill following the spirorenone analogy in the Krause series, or delivery of drospirenone by an enteric-coated pill following the Nickisch teaching that the drug needs to be protected from the stomach. This is a finite number of identified, predictable solutions. See KSR, 550 U.S. at 421. The prior art would have funneled the formulator toward these two options; he would not have been required to try all possibilities in a field unreduced by the prior art, thus avoiding the first pitfall of O'Farrell, 853 F.2d at 903. Additionally, the prior art was not vague in pointing toward a general approach or area of exploration, but rather guided the formulator precisely to the use of either a normal pill or an enteric-coated pill, thus avoiding the second pitfall of O'Farrell. Id. Because the selection of micronized drospirenone in a normal pill led to the result anticipated by the Krause series, the invention would have been obvious. See KSR, 550 U.S. at 421.

475

CONCLUSION

Accordingly, the judgment of the United States District Court for the District of New Jersey is affirmed.

AFFIRMED

[Home](#) [Browse](#) [Search](#) [My Settings](#) [Alerts](#) [Help](#)

Quick Search

All fields

Author



Journal/book title

Volume

Issue

Page

Clear Go 

Advanced Search

Steroids

Volume 40, Issue 1, July 1982, Pages 81-90

Result list | previous < 2 of 3 > next

Font Size:  
[Abstract](#) [References](#) PDF (445 K)

doi:10.1016/0039-128X(82)90114-3

 Cite or Link Using DOI

Copyright © 1982 Published by Elsevier Science Inc.

Isolation and identification of spiorenone metabolites from the monkey (*Macaca fascicularis*)

Jerner Krause^a and Gerhard Kühne

Dept. of Pharmacokinetics, Schering Berlin/Bergkamen, Berlin, W. Germany

Received 21 June 1982. Available online 7 January 2003.

Abstract

The plasma level of 'spiorenone' was determined 3 h after 1, 8, 22 and 46 daily oral administrations of 20 mg/kg to two female and two male monkeys (*Macaca fascicularis*). A fifth animal, female, was treated with eight daily doses of tritium-labelled drug and was completely bled from the carotid vein 4 h after the last administration in order to isolate and identify plasma metabolites.

After repeated daily doses of 'spiorenone' the mean plasma level of unchanged drug was 711 ± 213 ng/ml. In the plasma of the fifth animal four radioactively labelled compounds could be detected after extraction and subsequent HPLC separation. Mass spectrometric identification of three of the substances indicated 1,2-dihydrospiorenone, roxy-1,2-dihydrospiorenone and the unchanged drug itself.

Article Outline

- References

Article Toolbox

-  E-mail Article
-  Export Citation
-  Cited By
-  Add to my Quick Links
-  Save as Citation Alert
-  Permissions & Reprints
-  Citation Feed
-  Cited By in Scopus (1)

Related Articles in ScienceDirect

- Pharmacokinetics and biotransformation of the prostacycl...
Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine
- Determination of plasma levels of spiorenone, a new al...
Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Ap...
- Gender and the use of neuroleptics in schizophrenia fur...
Schizophrenia Research
- Is the Time Course of Clozapine Response Correlated to ...
Neuropsychopharmacology
- Treatment with TCA's -- the relationship between therap...
European Psychiatry

[View More Related Articles](#)
[Ovid LinkSource](#)
[View Record in Scopus](#)

Steroids

Volume 40, Issue 1, July 1982, Pages 81-90

Result list | previous < 2 of 3 > next

[Home](#) [Browse](#) [Search](#) [My Settings](#) [Alerts](#) [Help](#)

[About ScienceDirect](#) | [Contact Us](#) | [Information for Advertisers](#) | [Terms & Conditions](#) | [Privacy Policy](#)

Copyright © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved. ScienceDirect® is a registered trademark of Elsevier B.V.

Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá



ScienceDirect


Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

477

Login: Register

Home Browse Search My Settings Alerts Help

Quick Search

All fields

Author

? search tips

Journal/book title

Volume

Issue

Page

Clear

Go

Advanced Search

Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications
Volume 230, Issue 1, 11 June 1982, Pages 37-45

Result list | previous < 1 of 3 > next

Font Size:

▶ Abstract

References

PDF (581 K)

doi:10.1016/S0378-4347(00)81428-0

? Cite or Link Using DOI

Copyright © 1982 Published by Elsevier B.V.

Determination of plasma levels of spirorenone, a new aldosterone antagonist, and one of its metabolites by high-performance liquid chromatography

Werner Krause^a and Uwe Jakobs^a
^aDepartment of Pharmacokinetics, Schering Berlin/Bergkamen, Müllerstrasse 170–178, 1000 Berlin 65 G.F.R.

Received 16 November 1981; revised 11 January 1982. Available online 5 November 2001.

Abstract

A method for the determination of plasma concentrations of ⁴spirorenone, a new aldosterone antagonist, and one of its metabolites, chromatographically characterized as 1,2-dihydro-⁴spirorenone, is described. The assay utilizes high-performance liquid chromatography with UV detection. Reproducible results can be obtained with standard deviations of about 5% and the limit of detection is less than 5 ng/ml. Plasma levels of drug and metabolite have been measured after oral doses of 10 and 40 mg, respectively, administered to two male volunteers.

Article Toolbox

E-mail Article

Export Citation

Cited By

Add to my Quick Links

Save as Citation Alert

Permissions & Reprints

Citation Feed

Cited By in Scopus (0)

Related Articles in ScienceDirect

- Isolation and identification of spirorenone metabolites...
Steroids
- Determination of the serum concentration of spironolactone...
Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Ap...
- High-performance liquid chromatographic assay for deter...
Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Ap...
- Determination of midazolam (versed(R)) and its metaboli...
Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Ap...
- Determination of acetylmethadol and metabolites by use ...
Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Ap...

▶ View More Related Articles

Ovid - LinkSource

View Record in Scopus

Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications
Volume 230, Issue 1, 11 June 1982, Pages 37-45

Result list | previous < 1 of 3 > next

Home Browse Search My Settings Alerts Help



About ScienceDirect | Contact Us | Information for Advertisers | Terms & Conditions | Privacy Policy

Copyright © 2009 Elsevier B.V. All rights reserved. ScienceDirect® is a registered trademark of Elsevier B.V.


Pontificia Universidad
JAVERIANA
Bogotá

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

Radicación N° 00 65489

Una vez recibido y estudiado el recurso de reposición presentado por el interesado, contra lo que dicta la Resolución N° 7110 de 29/02/2008 donde se niega el otorgamiento de Patente de Invención, se emite el siguiente concepto:

1. Documentos estudiados:

Los textos estudiados fueron la descripción (folios: 6 a 27) y las reivindicaciones (folios: 417 y 418).

La presente solicitud reivindica prioridad europea N° EP 99202826.6 de 31/08/1999 y cumple con lo establecido en los artículos 9, 10 y 11 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

2. Objeto de invención:

La presente solicitud se relaciona con:

Una composición farmacéutica para ser usada como anticonceptivo

Reivindicaciones 1 a 8: Se reivindica una composición farmacéutica caracterizada porque comprende como primer ingrediente activo Drospirenona en una cantidad de desde 2 mg hasta 4 mg y, como segundo ingrediente activo, etinilestradiol en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 0,05 mg, junto con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde dicha Drospirenona tiene un área superficial mayor que 10,000 cm²/g.

En particular se reivindica la composición farmacéutica en una forma de dosificación oral tipo tableta, cápsula o píldora, en la que la Drospirenona y el etinil-estradiol se encuentran en forma micronizada y que se caracteriza porque la Drospirenona y el etinil-estradiol se pulverizan a partir de una solución sobre partículas de un soporte inerte.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC: A 61 K ³¹/40 // ³¹/53

3. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

3.1. Fundamentos con respecto a los documentos D1 a D3:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) 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 drospirenona".

(...) 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 razón a los argumentos del señor solicitante las enseñanzas de los documentos técnicos **D1**, **D2** o **D3** resultarían insuficientes para desvirtuar la altura inventiva de la materia reivindicada, por el hecho que no se acompañan de estudios experimentales que señalen la efectividad en el tratamiento contraceptivo cuando se utilizan en las cantidades allí indicadas. No obstante, olvida el señor solicitante que esta administración parte del principio general de la buena fe en sus actuaciones, por lo que considera fidedignas las afirmaciones sobre efectividad del tratamiento contraceptivo que señalan los documentos del estado del arte y bajo ninguna circunstancia considera que los hechos allí señalados puedan menoscabarse por un supuesto carácter especulativo.

Las publicaciones del estado del arte: **D1**: WO9804267, **D2**: WO9804269 y **D3**: Artículo 1. “*Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the rennin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism*” señalan rangos de dosificación entre los que se encuentran las dosis específicas que reivindica el señor recurrente por lo que no se puede considerar inventiva una característica de la mezcla que ya había sido anticipada por el estado del arte.

Por ejemplo, de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 de los folios 417 y 418, el primer componente activo: drospirenona se combina en cantidades que van desde los 2mg hasta los 4mg (es decir: desde los 2000µg hasta los 4000µg), mientras que el estado del arte revelado por **D1** o **D2** señala que es posible combinar drospirenona en cantidades menores que van desde 250µg hasta 4mg (4000µg) y el documento **D3** señala que la drospirenona se puede utilizar combinada con etinil-estradiol en cantidad de 3mg (3000µg).

Con respecto al segundo componente de la combinación: el agente etinil-estradiol, el señor recurrente señala que se debe utilizar en cantidades que van desde 0,01mg hasta 0,05mg (es decir: desde 10µg hasta 50µg). Por su parte, el estado del arte señala en los documentos **D1** o **D2** que el etinil-estradiol se usa en cantidades que van desde los 10µg hasta los 20µg y el documento **D3** precisa que puede utilizarse en cantidad de 30µg. Así las cosas, el estado del arte contempla rangos más amplios y asegura que en concentraciones más pequeñas de drospirenona es posible conseguir el efecto contraceptivo por interacción farmacológica con el agente etinil-estradiol que se maneja, según el estado del arte en un rango más pequeño que el señalado por el señor recurrente: entre 10µg y 20µg; específicamente según el documento **D3** con 30µg de etinil-estradiol ya es posible conseguir el efecto contraceptivo si se combina con 3000µg de drospirenona.

Materia Reivindicada	D1 (WO9804267)	D2 (WO9804269)	D3 (Artículo)
Composiciones farmacéuticas que contienen:	Método contraceptivo basado en la administración de la combinación farmacológica:	Método contraceptivo basado en la administración de la combinación farmacológica:	Estudio de los efectos que producen la combinación farmacológica:
Drospirenona en cantidad de 2mg hasta 4mg ≈ 2000µg hasta 4000µg Área superficial mayor que 10,000cm2/g	Drospirenona en concentración de 250µg a 4mg ≈ 4000µg	Progestágeno como drospirenona en dosis diarias de 250µg a 4mg	3mg de Drospirenona 3000µg
Etinil-estradiol en cantidad de 0,01mg hasta 0,05mg ≈ 10µg hasta 50µg	Etinil-estradiol en concentración de 10µg a 20µg	Etinil-estradiol en dosis diarias de 10µg a 20µg	30µg de etinil-estradiol

Así las cosas, el estado del arte anticipa tanto las características químicas de los

elementos que se combinan como las concentraciones de los mismos, por lo que pretender el privilegio de patente por el hecho de encontrar una dosificación específica es un exabrupto debió a que se desconoce de manera flagrante las enseñanzas del estado del arte con respecto a los rangos de dosificación requeridos y las dosis subterapéuticas identificadas por investigaciones serias en la materia, caso del documento **D3**. Y por otra parte, se desconocería el hecho indiscutible que en terapia contraceptiva existen variadas publicaciones que estudiaron con anticipación el efecto superior conseguido al combinar un progestágeno tipo drospirenona y un agente estrogénico como etinil-estradiol.

Tampoco es cierto el carácter especulativo que se le atribuye al contenido de las publicaciones dado que con el estudio del documento **D3** se hace evidente el reconocimiento al efecto contraceptivo de la combinación Drospirenona: Etinil-estradiol y con base en ello, los investigadores se proponen analizar los efectos secundarios de la terapia contraceptiva, en especial, sobre el sistema renina-aldosterona, el peso corporal, la presión sanguínea, la tolerancia a la glucosa y el metabolismo de lípidos de las veinte mujeres que fueron convocadas para el estudio.

Además, el contenido de las publicaciones **D1** y **D2** (WO9804267 y WO9804269) presenta el resultado del régimen de administración cuando se administra de manera combinada drospirenona y etinil-estradiol por un periodo de 23 a 25 días consecutivos, empezando el primer día del mes (ver folios 188, 189 y 204). El régimen preferido es aquel que se basa en la administración de 1mg de drospirenona y 15µg de etinil-estradiol durante los primeros 23 a 25 días del ciclo menstrual. También se precisa que este régimen puede ser administrado en la forma de una combinación dentro de un sistema farmacéutico de dosificación unitaria tipo tableta o píldora, con el fin de proveer un día completo de tratamiento. Así las cosas, esta Superintendencia no comprende por qué debe catalogar como especulativa la información que señalan los documentos cuando en el aparte antecedentes técnicos las publicaciones hacen referencia a un gran número de investigaciones científicas relacionadas con la actividad contraceptiva que se produce al combinar un agente progestágeno y un agente antiestrogénico.

Y tampoco es claro bajo qué parámetros experimentales se sustenta la superioridad biológica de la mezcla con base en la Dosificación prescrita por el señor recurrente o, por otra parte, el carácter especulativo de las enseñanzas del estado del arte, si el capítulo descriptivo de la solicitud se queda corto al establecer un efecto diferente a la contracepción originada con la misma reducción de la dosis señalada por los documentos técnicos y en la divulgación no se describe la sinergia farmacológica en dosis diferentes a las ya establecidas por el estado del arte. Por el contrario, la divulgación señala un efecto esperado, anticipado por las investigaciones relacionadas con el tema y no señala la existencia de un problema técnico derivado de la formulación del sistema combinado como se pretendió hacer ver en otras oportunidades jurídicas, razones por las cuales esta Superintendencia reitera la falta de altura inventiva de la materia reclamada en sede administrativa.

3.2. Fundamentos con respecto a los documentos D1 y D2:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) cabe destacar que en estos documentos no se aportan pruebas experimentales que demuestren que a las concentraciones de drospirenona allí descriptas se obtenga una inhibición de la ovulación".

(...) la drospirenona debe ser proporcionada en forma micronizada en una concentración de aproximadamente 3mg, tal como 2 a 4mg, 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”.

Al respecto es preciso reiterar que tanto las características químicas de los compuestos como el régimen de dosificación fueron anticipados por el estado del arte revelado en cada uno de los documentos **D1** a **D3**. Asimismo, la aplicación de técnicas que permiten aumentar el área superficial de las partículas mediante la reducción de su tamaño constituye una práctica común en ciencias farmacéuticas, por lo que esta Superintendencia trasladó en su oportunidad un documento que hace referencia a este tema y que corresponde a la publicación **D4**, por lo que el resultado hallado por el señor recurrente no es inesperado y se deriva de forma evidente a partir de los contenidos científicos que revela el estado del arte (ver folios 471 a 476 requerimiento técnico No. 054 de 25/01/2007).

Por otra parte, el documento de patente mediante el cual se divulgó la invención no se acompaña de pruebas experimentales en las que se refleje la superioridad biológica de la combinación sinérgica derivado de la dosis y del efecto que causa la operación de micronización sobre los parámetros farmacocinéticos de uno los agentes activos combinados: drospirenona. De hecho, sólo hasta cuando esta Superintendencia trasladó el primer requerimiento técnico el solicitante replanteó el problema técnico y lo asoció directamente con la inestabilidad y la baja solubilidad de la drospirenona, dejando de lado el concepto de interacción farmacológica.

De esta manera, el señor recurrente se dispone a adjuntar tablas y gráficas relacionadas con el proceso de micronización y su efecto sobre la concentración plasmática de drospirenona (ver memorial de fecha 31/01/2006), aún cuando este problema no había sido planteado como eje central de la solución aportada al estado del arte y en la memoria descriptiva de la solicitud sólo se hizo mención a esta situación como una característica más del activo drospirenona, sin que por ello el sustento técnico se orientara a demostrar la influencia del proceso de micronización sobre la biodisponibilidad de la fórmula combinada vs las fórmulas convencionales que se acompañaban de un recubrimiento.

Una lectura detallada de la divulgación permite reconocer que el único efecto técnico analizado se fundamentó en ensayos aislados de velocidad de disolución de fórmulas micronizadas y macronizadas de drospirenona no asociada, de velocidad de disolución de etinil-estradiol no asociado presente en tabletas recubiertas y de biodisponibilidad de fórmulas en suspensión vs tabletas. Por lo que resulta inconsecuente que el señor recurrente descalifique las enseñanzas del estado del arte con base en circunstancias que forman parte de las falencias y deficiencias en la divulgación que acompaña la materia reivindicada, máxime si se tiene en cuenta que si el problema técnico fuera exclusivamente el diseño de fórmulas sólidas micronizadas de drospirenona y etinil-estradiol, el solicitante no habría contemplado la posibilidad de presentar como una modalidad de la invención el diseño de fórmulas parenterales tipo geles o soluciones, en las que el efecto de la micronización tiene poca y nada incidencia (ver folios 20 y 21 de la memoria descriptiva).

Y dado que en el ámbito científico no se concibe refutar resultados de efectividad y actividad farmacológica sin que existan documentos que acrediten tales hechos y en los que se analice tanto el efecto de la micronización como el efecto derivado de la reducción de la dosis con base en estudios que hagan referencia al estado del arte próximo, esta Superintendencia continúa señalando que con base en las publicaciones **D1**, **D2** o **D3** era evidente llegar a la conclusión encontrada y reivindicada por el señor recurrente, dado que una persona versada en ciencias farmacéuticas se encontraba en capacidad de reconocer, en primer lugar, la

efectividad del tratamiento contraceptivo con base en el amplio conocimiento que se tiene sobre la interacción farmacológica entre progestágenos y estrógenos; y en segundo lugar, partiendo de los resultados que se esperan obtener sobre la solubilidad de las moléculas con base en la reducción en el tamaño de partícula, situación que no es ajena para los conocedores de la materia. No en vano, con respecto a la efectividad del tratamiento las mismas publicaciones D1 y D2 presentan un recuento de las alternativas terapéuticas que combinan sustancias pertenecientes al mismo género farmacológico y terapéutico: progestágenos y estrógenos (ver folios 180 a 186 y 196 a 202) y por su parte, la publicación D4 precisa el efecto que la micronización genera sobre la actividad del fármaco progesterona; por lo que los resultados que reivindica el señor recurrente no son inesperados y tampoco evidencian un salto cualitativo en la regla técnica frente a las terapias anticonceptivas convencionales y al resultado que se pretende con la reducción en el tamaño de las partículas.

Con respecto al efecto de la anovulación, es preciso señalar que la drospirenona es un agente progestágeno sintético, por lo que con base en su mecanismo de acción era de esperarse la inhibición del proceso ovulatorio debido a que homologa la actividad de la hormona progestina femenina, la que funciona al impedir la liberación de los óvulos desde los ovarios. En consecuencia, este resultado era esperado, ya que sobre la actividad de la drospirenona se tiene conocimiento desde la década del 80 con la patente DE3022337, por lo que producir una solución contraceptiva como la reivindicada mediante la combinación de un estrógeno y un progestágeno, reduciendo el tamaño de partícula del progestágeno drospirenona constituye una solución predecible debido a la información que revela el estado de la técnica.

Ahora bien, con los datos aportados mediante memorial de 25/05/2007 el señor solicitante no prueba un efecto inesperado, ya que era de conocimiento para la comunidad científica que la administración de drospirenona requería generalmente un recubrimiento entérico para evitar el contacto del agente activo con el medio ácido del estómago. No obstante, en los comprimidos que presentan tamaños micronizados de drospirenona ya no se requiere acudir al diseño de fórmulas recubiertas, en la medida que al reducir el tamaño de partícula se asegura un menor tiempo de permanencia en el medio y por ende, un menor contacto con el pH ácido del estómago, el que genera una considerable disminución en la solubilidad del agente. Así, un anticonceptivo oral que contiene la misma cantidad de ingrediente activo, pero provisto en forma no micronizada y sin recubrimiento, no proporciona una anticoncepción confiable, dada la disminución en la solubilidad, pero con la reducción en el tiempo de permanencia de la drospirenona en el medio ácido mediante el diseño de fórmulas micronizadas es obvio que se conseguirán los niveles plasmáticos requeridos para alcanzar el efecto contraceptivo, por ello los datos *in vivo* que adjuntó el señor recurrente en su memorial del 25 de mayo de 2007 demuestran claramente esta situación, lo cual no quiere decir que el resultado sea inesperado. De hecho, a esta solución técnica acuden los conocedores de la materia para reducir los problemas de solubilidad asociados a los agentes farmacológicamente activos mediante reducción del tamaño de partícula, el aumento considerable en la velocidad de disolución y por ende, el aumento en la velocidad de absorción y en la biodisponibilidad, por lo que existía una expectativa razonable de conseguir el efecto técnico, situación que hace visible a los ojos de una persona versada en la materia la ausencia de altura inventiva del objeto reivindicado.

3.3. Fundamentos con respecto al documento D4 sobre micronización del compuesto progesterona:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) 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 página 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 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 a para cada fármaco con el fin de alcanzar una biodisponibilidad más alta".

(...) al micronizar la drospirenona el técnico en la materia esperaría su desactivación catalizada por ácidos y, por consiguiente, un empeoramiento de la biodisponibilidad.

(...) por tal motivo se concluye que este resultado totalmente inesperado se contradice con las expectativas del técnico en la materia".

El argumento que señala el señor recurrente no desvirtúa en ningún aspecto las bondades de la técnica de la micronización para aumentar la velocidad de disolución del agente activo, independientemente de si la disolución del agente activo se produce y desenvuelve en medio ácido o alcalino, a nivel del estómago o a nivel del intestino.

Al trasladar el contenido del documento **D4** como información cercana a la materia reivindicada, esta Superintendencia pretendió hacer perceptible la aplicación de la técnica para aumentar la solubilidad de los agentes activos, en especial cuando se utiliza sobre sustancias con actividad similar a la Drospirenona, que además presentan problemas de solubilidad. Además, con la referencia al contenido de la publicación científica se pretende probar objetivamente la capacidad de la técnica y su amplia aplicación práctica, porque permite obtener mayor área superficial en los sólidos y de esta manera se consigue un aumento considerable en los parámetros farmacocinéticos de los agentes activos.

De hecho, el estudio "*Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size*" (**D4**) demostró la influencia positiva de la reducción en el tamaño de partícula sobre parámetros como la absorción y la biodisponibilidad de la progesterona, por lo que independientemente de la zona del tracto gastrointestinal donde se produzca la inestabilización, destrucción o disolución del agente activo (que en el caso de la progesterona corresponde a la zona intestinal), lo que ha quedado demostrado es la consecuencia final de la aplicación de la técnica, es decir, el efecto técnico que de ninguna manera puede considerarse inesperado, toda vez que con su aplicación se consigue el aumento en la concentración plasmática del agente activo derivado precisamente de la facilidad para humectar el sólido, efecto técnico directamente asociado a la disminución en el ángulo de mojado ($<90^\circ$) y a la mayor velocidad con que el activo se disuelve en el medio, situación que le permite traspasar la barrera creada por el epitelio gastrointestinal de manera mucho más rápida.

Esta situación es la que predica el señor recurrente como efecto inesperado sobre el activo Drospirenona, con la diferencia que en el caso de la drospirenona la sustancia sufre sensibilización en medio ácido y con ello se produce la formación de isómeros, que dificultan la disolución del agente y reducen de manera considerable su solubilidad y tránsito a través de la barrera gastrointestinal, así como su actividad. El primer paso para resolver el problema técnico consistió en la aplicación de la técnica del recubrimiento entérico para proteger el agente activo de la erosión que le causaba el pH ácido a las propiedades farmacológicas de la drospirenona. Pues bien, con la reducción del tamaño de partícula del agente activo drospirenona ya no

es necesario utilizar recubrimientos entéricos, toda vez que al aumentar la velocidad de disolución de la sustancia, el agente activo puede penetrar la barrera más ágilmente por difusión pasiva.

El estudio que aporta el señor solicitante realizado por *Nickish et al* (folios 581 a 590) señala que el proceso de isomerización del agente activo drospirenona catalizado por ácido, ocurre en un lapso de tres horas y con base en los datos del estudio realizado por *Krause y Jakobs*¹ sobre el metabolito de la drospirenona, espironenona y los datos reportados por *Tack* sobre la estabilidad de la drospirenona en pH 1, en un estudio en el que simulan las condiciones del pH estomacal, tan sólo después de 10 minutos ocurre el proceso de isomerización del 21% del activo drospirenona y pasados 45 minutos ocurre la isomerización del 50% del activo.

De acuerdo con lo anterior, no es paradójico el resultado que se encuentra con la micronización del activo, simplemente lo que ocurre es que la difusión pasiva de la drospirenona micronizada ocurre en un lapso menor que el proceso de isomerización, por lo que el resultado que predica el señor solicitante no resulta inesperado, *contrario sensu*, se deriva del efecto que genera la reducción del tamaño de partícula en los agentes activos, los que al ser absorbidos más rápidamente evitan los procesos que *in vivo* generan su inestabilidad. Y este resultado es una clara demostración del efecto causado por la reducción en el tamaño de partícula sobre la biodisponibilidad del activo.

Esta situación se confirma con los resultados que presenta el señor solicitante en la gráfica del folio 624 en la que se indica claramente que la mayor concentración plasmática se produce con la administración de la drospirenona micronizada, debido a que el activo difunde con mayor velocidad cuando se ha reducido su tamaño de partícula.

En la memoria descriptiva de la solicitud se indica que la drospirenona provista en una composición farmacéutica en forma micronizada presenta una disolución rápida del 80% del agente en aproximadamente 20 minutos, según el método de Paletas de la USP XXIII. Se indica además que la velocidad de disolución *in vitro* de la drospirenona está relacionada con la velocidad de disolución *in vivo* y resulta en una absorción rápida del activo con ocasión de su administración oral, situación que se confirma con el anexo I presentado con el memorial de respuesta de 31/01/2006, en el que se indicó que la vida media de la drospirenona cuando se somete a pH 1 es de 31 minutos (ver folios 420 a 427). De esta manera, es claro que el resultado obtenido con la Drospirenona mediante la aplicación de la técnica de micronización y con independencia del sitio en que se produce la isomerización, facilita su disolución y permeación a través de la barrera biológica, situación que se deriva a partir de las enseñanzas de los documentos técnicos relacionados con el resultado en términos de biodisponibilidad de la micronización de activos y con las enseñanzas del documento **D4**, no obstante allí se hubiese aplicado la técnica a una sustancia diferente de la drospirenona.

¹ Krause, Werner and Jakobs, Uwe. "Determination of plasma levels of spirorenone, a new aldosterone antagonist, and one of its metabolites by high-performance liquid chromatography". Department of Pharmacokinetics, Schering Berlin. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications. Volume 230, 11 June 1982, pages 37-45.

¹ Krause, Werner and Kühne Gerhard. "Isolation and identification of spirorenone metabolites from the monkey (*Macaca fascicularis*)". Department of Pharmacokinetics, Schering Berlin. Steroids. Volume 40, 1 July 1982, pages 81-90.

3.4. Fundamentos con respecto a los problemas frecuentes que presenta la formulación de drospirenona y a la micronización:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) 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".

"(...) la persona versada en la materia sabía a partir de la publicación WO9806738 que la drospirenona se transforma fácilmente en el isómero (terapéuticamente activo) 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 estable 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".

"Así, la información proporcionada por Nickish y colaboradores, por la solicitud WO9806738 y por las publicaciones de Aulton y Bauer habría disuadido al técnico en la materia de formular la drospirenona en una forma de dosificación oral de liberación inmediata tal como la micronización".

"(...) el arte previo no proporciona ninguna información que hubiera motivo 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. Al producir una liberación inmediata en el estómago por medio de la micronización, el técnico en la materia habría esperado un aumento en la destrucción en medio ácido de la drospirenona disuelta en el estómago y, por ende, una disminución de su biodisponibilidad".

Al respecto es preciso señalar que el problema técnico relacionado con la isomerización del principio activo drospirenona sólo se hizo evidente en la medida que esta Superintendencia realizó el examen de patentabilidad y trasladó los documentos técnicos relevantes, en consideración al contenido del pliego reivindicatorio.

De hecho, el sustento descriptivo que acompaña la solicitud no hace referencia alguna a la posibilidad de que al activo drospirenona se inestabilice por efecto de la isomerización que causa el pH ácido del estómago y sólo hasta la respuesta al primer examen de fondo el señor solicitante hace referencia a un problema técnico que fue desconocido para esta Superintendencia porque a partir del contenido de la divulgación aportada con motivo de la presentación de la solicitud de patente no se podía inferir esta situación.

En consecuencia, existe falta evidente de coherencia entre la materia reivindicada como solución a un problema técnico y el sustento descriptivo relacionado con la misma, toda vez que el nuevo problema técnico se encuentra fuera del contexto originalmente señalado por el señor recurrente en el capítulo descriptivo de la solicitud (ver folios 7 a 27 de la solicitud).

Ahora bien, no son razonables las afirmaciones del señor recurrente en el sentido que la falta de conocimiento sobre este nuevo problema técnico, constituye una falta atribuible a la Superintendencia, en la medida que no revisó el contenido del antecedente WO9806738 con el fin de inferir a partir de su contenido el problema técnico que se pretendía resolver con los resultados de investigación reivindicados en la solicitud CO00-65489. A partir del documento de prioridad reivindicado EP99202826 de fecha 31 de agosto de 1999 ni siquiera es posible inferir el problema de la isomerización como punto de partida para los ensayos de micronización, situación que demuestra la falta de consistencia en los argumentos señalados por el

señor recurrente. Tampoco se puede señalar falta de objetividad en el análisis realizado por esta Superintendencia durante el agotamiento del trámite administrativo porque en su oportunidad se le indicó que el resultado que pretendía reivindicar se derivaba evidentemente a partir de las enseñanzas de los documentos técnicos que aplicaban esta técnica como metodología eficaz para aumentar la velocidad de disolución de los agentes activos (ver requerimiento técnico No. 054 de 25/01/2007).

Ahora bien, los documentos aportados por el señor recurrente mediante respuesta al requerimiento técnico de fondo No. 054, presente en los folios 479 a 539, claramente indican que la vida media de la drospirenona micronizada sobrepasa la barrera de los 30 minutos (es decir, el tiempo límite a partir del cual la concentración inicial de la forma activa de la drospirenona micronizada se reduce en un 50% debido a la transformación en su isómero inactivo) y de la misma forma los resultados de las pruebas de disolución *in vivo* realizadas por *Tack y colaboradores*, señalan que transcurridos 10 minutos sólo se produce la isomerización del 21% del agente activo, y dado que es bien sabido para un conocedor de las ciencias farmacéuticas que la velocidad de disolución se aumenta en la medida que se reduce el tamaño de partícula de las sustancias, es evidente que con la aplicación de la técnica de la micronización se reduce la posibilidad de que el agente se inestabilice por efecto del mayor tiempo de permanencia en contacto con el pH ácido del estómago. Este mismo principio fue aplicado por los investigadores *Hargrove y colaboradores* (ver documento D4 folios 362 a 365), quienes utilizaron esta metodología para reducir los problemas asociadas a la absorción de la progesterona.

Así, es claro que el camino para la solución de los problemas derivados de la baja biodisponibilidad e inestabilidad de los principios activos, causados por el efecto del pH de los fluidos corporales, ya se encontraba allanado y mediante la aplicación de la técnica de la micronización era posible superar la dificultad asociada a la administración de drospirenona, aplicando el mismo principio que se utilizó en el caso de la progesterona, por lo que claramente una persona versada en la materia había podido acudir a la aplicación de esta técnica con base en las enseñanzas prácticas que reportaba el documento del estado del arte D4.

3.5. Fundamentos con respecto a la realización de ensayos sobre micronización:

El señor recurrente afirma lo siguiente: "(...) 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 formas previstas de dosificación".

"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".

"(...) 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 de los datos *in vivo* que se adjuntaron al escrito de solicitante del 25 de mayo de 2007, 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. La formulación de las dos tabletas era idéntica, salvo en lo que respecta a la diferencia del estado físico de la drospirenona (micronizada versus no micronizada)".

"Los resultados revelaron sorpresivamente – y contrariamente a lo esperado en base al arte previo y a los estudios de disolución in vitro mencionados 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."

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".

Con relación a los argumentos del señor recurrente es preciso señalar que el técnico con habilidad en la materia sabe que las sustancias químicamente puras y debidamente caracterizadas por su efecto farmacológico se conocen con la denominación de fármacos, por lo que la utilización del término droga no resulta acertada en el contexto de la solicitud de patente, ya que esta denominación se destina a productos farmacológicamente activos obtenidos a partir de extractos vegetales o de sustancias minerales cuya composición es heterogénea, razón por la cual, esta Superintendencia se permite señalar la denominación que se ajusta técnicamente al contexto de la presente solicitud.

Por otra parte, esta Superintendencia concuerda con el señor recurrente en que en la etapa de preformulación se analizan los parámetros farmacocinéticos de los compuestos que se desean combinar, dentro de ellos se analiza la velocidad de disolución y el efecto del pH sobre el agente activo. Estos ensayos se realizan antes de acudir a los ensayos de fase clínica.

De los resultados de los ensayos *in vitro* efectuados por el señor recurrente y aportados con motivo del primer requerimiento de fondo No. 1408 de 22/09/2005 se debe resaltar que la vida media de drospirenona micronizada para que alcance la formación de su metabolito inactivo es de 31 minutos y de acuerdo con los resultados de *Tack y colaboradores* transcurridos 10 minutos después de someter el activo drospirenona al efecto del pH ácido (1) solo se produce la isomerización del 21% del activo, por lo que existía una expectativa razonable de que el 80% restante difundiera rápidamente a través de la barrera biológica sin que se transformara a su metabolito inactivo. Así las cosas, el efecto positivo de la micronización se deriva del aumento en la velocidad con que difunde el principio activo, efecto que era de esperarse dado que la reducción del tamaño de partícula aumenta la velocidad de disolución y por consiguiente disminuye el tiempo de permanencia en contacto con el medio ácido y acelera el paso a través de las barreras biológicas, por lo que se reduce la cantidad de principio activo inestabilizado por efecto del pH.

Los experimentos realizados por el señor solicitante permiten concluir que lo que resulta esperable es que la drospirenona disuelta difundiera más rápidamente cuando se encontraba micronizada y por ende, fuera más proclive al proceso de absorción en un tiempo reducido con respecto a la drospirenona no micronizada, situación que era de esperarse en virtud de las enseñanzas que revelan documentos técnicos como **D4**, por lo que la conclusión que señala el señor recurrente contradice los efectos fisicoquímicos que generan la micronización sobre parámetros farmacocinéticos como la velocidad de disolución y la solubilidad.

Los resultados publicados por *Tack y colaboradores*, que fueron puestos en conocimiento de esta Superintendencia mediante el fallo proferido por la Corte de apelaciones del circuito federal de los Estados Unidos corroboran lo afirmado en

repetidas oportunidades durante el trámite administrativo con respecto a la derivación evidente del resultado obtenido por el señor recurrente a partir del estado de la técnica y además permiten concluir que las pruebas *in vitro* solo son un indicio pero se requieren otras pruebas para concluir que definitivamente la técnica no produce resultados alentadores, ya que existían documentos que señalaban resultados positivos sobre solubilidad y velocidad de disolución sobre sustancias similares como es el caso del documento D4, por lo que existía una expectativa razonable de éxito con la aplicación de la técnica.

Por tal razón esta Superintendencia concluye que la solución que presenta el señor recurrente era predecible para una persona con habilidades en la materia y con base en las enseñanzas del documento D4 si era posible anticipar la aplicación de la técnica como una metodología alternativa para evitar que se produjera la inestabilidad del agente activo.

Ahora bien, esta Superintendencia quiere ser enfática en señalar que los argumentos del señor recurrente respecto del efecto positivo no se encuentra en la divulgación aportada y solo fue objeto de argumentación jurídica cuando se trasladaron los documentos del estado del arte, por lo que es claro que el señor recurrente sustenta el efecto técnico en la medida que la Superintendencia efectúa el análisis de patentabilidad, cuando dicha información por ser de fundamental relevancia debió presentarse desde el momento en que se divulgó el problema técnico y la solución aportada dentro del capítulo descriptivo, como lo señala la Decisión 486.

3.6. Fundamentos con respecto a las consideraciones temporales y al éxito comercial del invento:

El señor recurrente afirma lo siguiente: *"La drospirenona se conoce desde finales de 1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE 3022337. 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".*

El argumento que señala el señor recurrente respecto del tiempo que transcurrió para que alguien aplicara la técnica de la micronización a la drospirenona no le resta el carácter obvio a la solución que presenta el señor recurrente, ya que existen múltiples caminos para resolver los problemas técnicos derivados de la baja solubilidad de un agente activo, tan es así que previo a la utilización de la micronización se venían utilizando los recubrimientos para evitar el efecto nocivo del pH sobre las sustancias activas.

Lo que si es claro es que la técnica de la micronización se venía utilizando sobre activos química y funcionalmente similares al agente drospirenona y con resultados alentadores en lo que tiene que ver con el aumento en la velocidad de disolución, por lo que existía una expectativa razonable en torno a un resultado positivo cuando se aplicara sobre drospirenona (ver documento D4).

3.7. Fundamentos con respecto a los indicios de altura inventiva:

El señor recurrente afirma lo siguiente: *"Cuando existe una relación vinculante entre los indicios probatorios y el valor del invento, estos definitivamente deben influir en forma positiva sobre la ponderación de la actividad inventiva".*

"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".

Al respecto es preciso señalar que el efecto técnico señalado por el señor recurrente no era inesperado, dado que a partir del documento **D4** era obvio que la reducción en el tamaño de partícula se aumentara la velocidad de mojado y por ello, se disminuyera el tiempo requerido para que se produjera el proceso de disolución y absorción, disminuyendo de esta manera el tiempo de permanencia del activo en contacto con el pH ácido. Por esta razón no existe la relación vinculante entre el indicio probatorio y el efecto técnico, ya que las pruebas de isomerización lo que indican es que se requiere de 31 minutos para que se produzca la transformación de drospirenona en su isómero inactivo, pero precisamente la reducción en el tamaño de partícula reduce el tiempo requerido para disolver el agente y aumenta la velocidad con que difunde a través de la barrera biológica, por lo que para esta Superintendencia es claro que el resultado de las pruebas técnicas aportadas no determinan ni permiten concluir que durante este lapso no se hubiese producido el proceso de absorción, solo presentan el tiempo requerido para la isomerización. Así, existía aún con el resultado de la prueba una expectativa razonable de que se produjera un aumento en la velocidad de disolución y difusión del activo y este resultado no era inesperado, dado el comportamiento de la progesterona micronizada que se documentó en la publicación **D4**.

3.8. Fundamentos con respecto a concesiones foráneas:

El señor recurrente afirma lo siguiente: *"Las diferencias en las legislaciones de propiedad industrial de las diferentes naciones se constituye principalmente por excepciones a la 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".*

"(...) deseo subrayar que las ocho legislaciones ejemplificadas 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".

"Vale la pena resaltar en este punto que Perú, como Colombia es miembro de la Comunidad Andina y se rige por la misma legislación de propiedad industrial y 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".

El señor recurrente desconoce el principio de soberanía de las decisiones relacionadas con la concesión de derechos de exclusividad, y basa su argumentación en que los criterios de patentabilidad, por ser análogos, deben llevar a las mismas conclusiones, aún cuando reconoce que las decisiones de otros países no son vinculantes.

Al respecto es preciso señalar que la Superintendencia mediante un análisis objetivo sobre la patentabilidad de la invención concluyó sobre la falta de altura inventiva de la materia reivindicada con base en documentos técnicos que señalaron tanto la aplicación de la técnica de la micronización para aumentar la velocidad de disolución y mejorar los parámetros farmacocinéticos, como las características esenciales de la combinación farmacológica, es el caso de la dosis requerida.

Esta decisión, en efecto, fue contraria a la adoptada por las oficinas de patentes y marcas de otros Estados, sin embargo, fue corroborada por los Estados Unidos

mediante el fallo de la Corte Federal de Apelaciones 2008-1282, decisión del 05/08/2009 por la controversia suscitada entre Bayer Schering Pharma AG y Barr Laboratories, Inc. . Así, aún cuando, los fallos foráneos no son vinculantes para la oficina de patentes colombiana, son un claro indicio de la objetividad con la que se valoró la solicitud por esta Superintendencia.

El concepto emitido por la Corte de apelaciones coincide con lo afirmado por la Superintendencia, cuando al agotar el trámite administrativo de la solicitud de patente señaló mediante acto administrativo No. 7110 de 29/02/2008 la obviedad de la solución aportada por el señor recurrente y la derivación evidente de las características de la materia reivindicada a partir del estado de la técnica, situación esta que evidencia la capacidad técnica de la oficina colombiana que en repetidas ocasiones ha sido puesta en duda por el señor recurrente.

Teniendo en cuenta lo anterior y debido a que los argumentos presentados en el Recurso de Reposición no desvirtúan lo que dicta la Resolución N° **7110 de 29/02/2008** donde se niega el otorgamiento de la Patente de Invención, se recomienda ratificar dicha Resolución donde se niega el Privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 8 (folios: 417 y 418).

Lo anterior para los efectos legales a que haya lugar.

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TÉCNICO Número: 2331	EXAMINADOR TÉCNICO Código: 202044	EXAMINADOR JURÍDICO Código:
----------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------