

/103



AVISO DE NOTIFICACION
CORREO CERTIFICADO



Radicación : 0-65489- -24-0 Fecha: 2010-04-26 08:38:30
Trámite : 2 PATENTES
Evento : 1 REGDEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACTOADM
Destinatario : J. IAN RAISBECK Folios 1

Señor (a) (es)
J. IAN RAISBECK
CALLE 100 NO 8A-37 TORRE A PISO 10 WORLD TRADE CENTER
BOGOTA D.C.

Referencia RESOLUCION : 21070
Fecha : 23/04/2010
Expediente : 0-65489
Trámite : 2 PATENTES DE INVENCION
Evento : 1 REGISTRO/DEPOSITO/CONCESION/DEPOSITO
Actuación : 432 COMUNICACION ACTO ADMINISTRATIVO

Comendidamente le solicito presentarse a este Despacho ubicado en la Carrera 13 No. 27 - 00 Piso Quinto (5), de la ciudad de Bogotá D.C., dentro del término de cinco (5) días hábiles contados a partir del envío de la presente citación, en horario de 8:00 a.m. a 4:30 p.m. jornada continua, con el fin de notificarle personalmente el contenido de la resolución de la referencia proferida dentro del expediente tramitado con el número de radicación citado en el asunto.

De no hacerse presente en el término indicado anteriormente, la providencia en mención se notificará por edicto, el cual se fijará por el término de diez (10) días en el Centro de Documentación e Información.

Para su comodidad el texto completo de la resolución se encontrará disponible en la página web de la Entidad desde el día hábil siguiente al de su notificación, la cual podrá ser consultada desde un computador con acceso a Internet, en la página www.sic.gov.co, con el número de resolución a través de la opción servicios en línea bases de datos - otros servicios - consulta actos administrativos.

En caso de que se haya notificado, haga caso omiso de este aviso.

Secretaría General
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Al contestar favor indique el número de
radicación consignado en el sí tker

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26- 55 int. 2 Tel 5880070
Call Center 6513240 . Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)
en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el
artículo 3, numeral 45 del decreto 3523 de 2009, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 7110 del 29 de febrero de 2008, la Superintendencia de Industria y Comercio, negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "UNA COMPOSICION FARMACEUTICA PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO".

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 3 de abril de 2008, bajo el número 00 065489 00021 - 0000, el doctor J. Ian Raisbeck, en su calidad de apoderado de la sociedad Schering Aktiengesellschaft, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y en su lugar "se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad".

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, de la siguiente manera:

El recurrente manifiesta que:

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

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

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

En particular los documentos D1 y D2 se refieren en forma muy amplia a las



793

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

composiciones anticonceptivas y describen a la drospirenona, entre otras progestinas, como un candidato potencial para inhibir la ovulación. Sin embargo, cabe destacar que en estos dos documentos no se aportan pruebas experimentales que demuestren que a las concentraciones de drospirenona allí descritas se obtenga una inhibición de la ovulación. Asimismo, el rango de concentración mencionado en D1 y D2 para la drospirenona incluye valores tan bajos como 250 /µm. Es bien sabido que la drospirenona (independientemente de si se encuentra en forma micronizada o no) no puede producir una inhibición confiable de la ovulación a concentraciones tan bajas. Al respecto, cabe destacar la página 3, líneas 4 a 9 de la presente solicitud colombiana, el solicitante menciona lo siguiente:

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

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

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

Respecto a lo anterior, considero que la examinadora no ha tenido en cuenta las diferencias esenciales entre la estructura de la progesterona y la estructura de la drospirenona, que enseño a continuación: "El recurrente ilustra mediante formulas químicas la progesterona y la drospirenona.

"Más precisamente, y tal como se puede observar a partir de las fórmulas indicadas, la progesterona no es una lactona y no contiene el grupo característico 15β16β-metileno que es el que marca la tendencia pronunciada de la drospirenona a isomerizarse en condiciones ácidas. La publicación de Nickisch et al¹ cuya

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

794



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

traducción completa al castellano se adjunta al presente escrito, demuestra claramente que la presencia del grupo $15\beta 16\beta$ -metileno en la molécula de la drospirenona es un requisito para la transformación catalizada por ácidos de la drospirenona en un isómero terapéuticamente inactivo.

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

En conclusión, la progesterona y la drospirenona son completamente diferentes en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido, de manera que la destrucción de la progesterona terapéuticamente activa se produce en el intestino (véase pág. 950, segunda columna de D4, referente a la absorción de las moléculas lipófilas en el tracto intestinal), mientras que la destrucción (dependiente de las condiciones ácidas) de la drospirenona se produce en el fluido gástrico, es decir, mucho antes de entrar en el intestino delgado. Así, la inactivación de la drospirenona ocurre antes de que la droga alcance el lugar de absorción. Por tal motivo, la diferencia entre la progesterona y la drospirenona en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido y la vía metabólica indica que se deben resolver diferentes problemas para cada fármaco con el fin de alcanzar una biodisponibilidad más alta.

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

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

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

Tal como se menciona en mi respuesta del 25 de mayo de 2007, la drospirenona se inventó en la década del 70 y se describió por primera vez en la solicitud de patente alemana DE2652761 (publicada en 1978). Sin embargo se descubrió que la drospirenona era escasamente soluble en agua e inestable en medio ácido porque se transforma en un isómero terapéuticamente inactivo. Estos datos están documentados en la publicación de K. Nickisch et al. Y en la solicitud WO 98/06738². Por consiguiente, y a diferencia de otras progestinas, la drospirenona no

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

es estable en condiciones ácidas tales como las que imperan en el estómago. De hecho, la drospirenona es, a juicio del solicitante, la única progestina clínicamente relevante que presenta esta propiedad tan particular, y así, sus propiedades físico-químicas son únicas y totalmente diferentes de las de los demás esteroides tales como la progesterona (tal como se explicó más arriba), la spironolactona y el estradiol que son perfectamente estables en condiciones ácidas.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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

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

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

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

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

Si a pesar de la información proporcionada por Nickisch y colaboradores, por la solicitud WO 98/06738, el libro de Bauer y col. y el libro de texto editado por Aulton, el técnico en la materia se sintiera motivado (hecho que niega el solicitante) para continuar experimentando, se concentraría, por cuestiones lógicas y de rutina, en investigar la seriedad del problema de isomerización que describen Nickisch y col. y la solicitud WO 98/06738. Para ello llevaría a cabo experimentos relevantes *in vitro* simulando las condiciones de pH que imperan en el sistema gastrointestinal. Obviamente el técnico en la materia, que conoce los problemas de degradación que sufren las drogas (drospirenona) lábiles en medio ácido, no iniciaría inmediatamente ensayos clínicos con humanos a fin de evaluar la severidad del problema de

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

isomerización (y, por consiguiente, del problema de biodisponibilidad). Más bien intentaría adquirir, durante esta fase de desarrollo pre-clínico, mayor información respecto del problema de isomerización a través de ensayos *in vitro*, tales como los que presenté junto con mi memorial del 31 de enero de 2006.⁵ En particular, la investigación del Anexo II simula las condiciones de pH del estómago y del intestino delgado y compara el comportamiento de disolución de la drospirenona micronizada vs. la drospirenona no micronizada.

En la vida real la persona versada en la materia que se especializa en el desarrollo de drogas realizará 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. Esto se expresa claramente en el capítulo 75 del libro Pharmaceutical Sciences Remington,⁶ que es uno de los libros mas reconocidos y completos en el campo de la tecnología farmacéutica. En particular, en la pág.1435, columna derecha, último párrafo, se indica lo siguiente:

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

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

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

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

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

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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

Listos 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.

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

Ningún documento del arte previo sugería el uso de drospirenona en forma micronizada; (sic) La micronización como herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral sólo había sido descripta para drogas estables en medio ácido (tales como, por ejemplo, la progesterona); (sic) Existen al menos dos documentos del arte previo que afirman claramente que la drospirenona es lábil en medio ácido y se convierte fácilmente en su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, tales como las que imperan en el estómago; (sic) El técnico en la materia sabía que un anticonceptivo oral no puede evitar su exposición al ácido clorhídrico pues un fármaco administrado por vía oral debe pasar a través del estómago (y residir allí durante un período determinado); (sic) El técnico en la materia habría esperado que la drospirenona micronizada se disuelva significativamente más rápido que la drospirenona no micronizada; (sic)

El técnico en la materia habría recurrido a sus conocimientos generales (tales como los que se indican en el libro de Bauer y colaboradores y en el libro de editado por Aulton) y habría deducido que la disolución rápida de drogas lábiles en medio ácido es problemática; (sic) Si a pesar de conocer la labilidad de la drospirenona en medio ácido y de las advertencias de Bauer y col. y Aulton respecto de incluir compuestos lábiles en medio ácido en formulaciones de liberación inmediata, el técnico en la materia aún se hubiera sentido motivado (hecho que niega el solicitante) a experimentar con la drospirenona micronizada, habría llevado a cabo, tal como se indica en Remington, experimentos pre-clínicos entre los que se incluyen los ensayos de disolución *in Vitro*.

Al llevar a cabo ensayos de disolución in vitro que simulan las condiciones de pH

8 Idem 7.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN E 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

que imperan en el estomago, el técnico en la materia habría entendido claramente que es de esperar que el uso de drospirenona micronizada conduzca a una biodisponibilidad más baja que el uso de drospirenona no micronizada (tal como se demuestra en los Apéndices I y II que adjunté a mi memorial del 31 de enero de 2007).

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

La SIC parece desatender los principios básicos que fundamentan el análisis de patentes, pues contradictoriamente a la práctica usual y la definición de nivel inventiva, desestima que las propiedades sorprendentes demostradas por la presente invención constituyan un indicio probatorio a tener en cuenta para la ponderación de la actividad inventiva. Cuando existe una relación vinculante entre los indicios probatorios y el valor del invento, las propiedades sorprendentes, estos definitivamente deben influir en forma positiva sobre la ponderación de la actividad inventiva⁹.

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

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

Esto significa en la practica que el técnico medio en la materia que enfrenta el problema planteado por el presente invento no consideraría la micronizacion como una solución posible, porque es conciente de que la mayor disolución en el estomago (la consecuencia directa de la micronizacion) podría aumentar la isomerización a la forma inactiva debido al pH que impera en el estómago. Sin embargo, si a pesar de las advertencias claras del arte previo el técnico en la materia se sintiera motivado para experimentar con la drospirenona micronizada,

⁹ Stefan Féaux de Lacroix. "Wann machen überraschende Eigenschaften erfinderisch?", GRUR 2006, No. 8, p. 625630 ["Cuándo las propiedades sorprendentes llevan a la inventiva?].

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 121070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

llevaría a cabo inmediatamente los experimentos presentados por el solicitante en su escrito del 31 de enero de 2006 (Apéndices I y II)¹⁰, es decir, una imitación de lo que le sucede a la molécula en las condiciones de pH que imperan en todo el tracto gastrointestinal. Los resultados de estos experimentos muestran que la cantidad total de drospirenona activa que en principio se encuentra disponible para la adsorción en el tracto gastrointestinal es menor cuando dicho fármaco se encuentra micronizado que cuando no se encuentra micronizado, en indican, por lo tanto, que la micronización no aportaría beneficio alguno a la biodisponibilidad de la droga. Lo divulgado en el documento D4 no apartaría al técnico en la materia de esta conclusión, pues la drospirenona es químicamente diferente de la progesterona. En suma, el hecho de que la micronización conduzca, sin embargo, a una buena biodisponibilidad de la drospirenona debe ser considerado sorprendente y, por consiguiente, inventivo. En consecuencia, el objeto de la reivindicación independiente cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Art. 18 de la decisión 486.

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

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

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

10 Idem 5

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

12 OMC - Consejo ADPIC. EXAMEN DE LAS DISPOSICIONES DEL PÁRRAFO 3 b) DEL ARTÍCULO 27. RESUMEN DE LAS CUESTIONES PLANTEADAS Y LAS OBSERVACIONES FORMULADAS. 9 de marzo de 2006. (http://www.wto.org/Spanish/tratop_s/trips_s/ipcw369rl.doc)

13 Artículo 15, Decisión 486

14 Artículo 20, Decisión 486

15 Artículo 14, Decisión 486

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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

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

Por lo tanto, en cuanto a nivel inventivo se refiere, llamo la atención de ese Despacho a la definición de dicho requerimiento realizado por oficinas extranjeras que resultan relevantes en el presente caso...

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

Ahora bien, el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina considera que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.¹⁷ Vale la pena resaltar en este punto que **Perú**, que como Colombia es miembro de la Comunidad Andina y se rige por la misma legislación de propiedad industrial, concedió la patente equivalente a la presente solicitud colombiana, por lo que se entiende que bajo lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486, Perú considera que la invención aquí reivindicada es inventiva.

De nuevo, aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es completamente cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear,

16 Artículo 21, Decisión 486

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIORESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero. Tan cierto es lo anterior, que además el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.¹⁸ En el mismo sentido, es importante que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.¹⁹

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

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

1. NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

El artículo 18 de la norma comunitaria expone que "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica."

¹⁸ Manual Andino de Patentes, Capítulo III, 7.3.

¹⁹ Ver por ejemplo:

Proceso 193-1 P-2005, página 12, donde se cita que "el Tribunal a manera de orientación ha tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)" para el análisis de la falta de novedad.

Proceso No. 216-1 P-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.

Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que "a partir de la "decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...". Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que "para analizar la existencia de nivel inventiva, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de "acercamiento problema-solución" (problem and solution approach)".

Proceso No. 10 I-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita "a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

2. FRENTE AL CASO EN ESTUDIO

Examinadas nuevamente las actuaciones administrativas que cursan en este expediente se encuentra que la solicitud se relaciona con 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.

Mediante Resolución No. 7110 del 29 de febrero de 2008 la Superintendencia de Industria y Comercio resolvió negar la solicitud referenciada, en razón a que el arte previo afecta la altura inventiva de la materia reclamada, no cumpliendo con lo dispuesto por el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

2.1 Respecto a los antecedentes

Para impugnar la decisión adoptada, argumenta el recurrente que: "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 recurrente 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, la 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: W09804267, D2: W09804269 y D3: Artículo 1. "Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the rennin-aldosterone system, body weight, blood

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism" señalan rangos de dosificación entre los que se encuentran las dosis específicas que reivindica el 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 200µg 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 etinilestradiol en cantidad de 3mg (3000 µg).

Con respecto al segundo componente de la combinación, el agente etinil-estradiol, el recurrente señala que se debe utilizar en cantidades que van desde 0,01 mg hasta 0,05mg (es decir: desde 1° µg hasta 50 µg). 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 10 µg hasta los 20 µg y el documento 03 precisa que puede utilizarse en cantidad de 30 µg. 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 10 µg y 20 µg; específicamente según el documento D3 con 30 µg de etinil-estradiol ya es posible conseguir el efecto contraceptivo si se combina con 3000µg de drospirenona. Veamos el siguiente cuadro:

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 10,000cm ² /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 desacierto, ya que se desconocen las enseñanzas del estado del

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 puede 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.

Tampoco es claro bajo qué parámetros experimentales se sustenta la superioridad biológica de la mezcla con base en la dosificación prescrita por el recurrente o, por otra parte, el carácter especulativo de las enseñanzas del estado del arte, si en el capítulo descriptivo de la solicitud no se alcanza a 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 anteriores oportunidades, razones por las cuales esta Superintendencia reitera la falta de altura inventiva de la materia reclamada en sede administrativa.

2.2 Con respecto a los documentos D1 y D2

El recurrente afirma lo siguiente:



806

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

"[...] cabe destacar que en estos documentos no se aportan pruebas experimentales que demuestren que a las concentraciones de drospirenona allí descritas 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".

Frente al anterior argumento, 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 este Despacho 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 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.

Es así, como el 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 de enero de 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 no procede que el recurrente descalifique las enseñanzas del estado del arte con base en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 incidencia (ver folios 20 y 21 de la memoria descriptiva).

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, este Despacho continúa señalando que con base en las publicaciones D1, D2 o D3 era evidente llegar a la conclusión encontrada y reivindicada por el 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 la 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, razón por la cual los resultados que reivindica el 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 de mayo de 2007 el 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 solicitante 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.

2.3 Con respecto a D4 sobre micronización del compuesto progesterona:

El 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..."

El argumento que señala el 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.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 121070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 enseña el 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 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*²⁰ 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.

²⁰ 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.

²⁰ 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.

810

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 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. 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 lo resultados que presenta el 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 de enero de 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.

2.4 Problemas frecuentes que presenta la formulación de drospirenona y a la micronización

El 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 a materia de formular la drospironona en una forma de dosificación oral de liberación inmediata tal como la micronización...".

Al respecto es preciso señalar que el problema técnico relacionado con la isomerización del principio activo drospironona sólo se hizo evidente en la medida que esta Oficina 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 drospironona 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 solicitante hace referencia a un problema técnico que no se podía inferir a partir del contenido de la divulgación aportada con motivo de la presentación de la solicitud de patente.

En consecuencia, existe falta de relación 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 solicitante en el capítulo descriptivo de la solicitud (ver folios 7 a 27 de la solicitud).

Ahora bien, no son acertadas las afirmaciones del 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. En efecto, a partir del documento de prioridad reivindicado EP99202826 de fecha 31 de agosto de 1999 no 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 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).

Es así como los documentos aportados por el 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 drospironona micronizada sobrepasa la barrera de los 30 minutos (es decir, el tiempo límite a partir del cual la concentración inicial de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 que, 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**.

2.5 Respecto a la realización de ensayos sobre micronización

El 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

en lo que respecta a la diferencia del estado físico de la drospirenona (micronizada versus no micronizada)..."

Con relación a los argumentos del 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, este Despacho se permite señalar la denominación que se ajusta técnicamente al contexto de la presente solicitud.

Por otra parte, esta Oficina esta de acuerdo con el 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 solicitante y aportados con motivo del primer requerimiento de fondo No. 1408 de 22 de septiembre de 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 solicitante permiten concluir que lo que resulta esperable es que la drospirenona disuelta difundiera más rápidamente cuando se encontraba micronizada y, por ende, fuera mas propensa 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 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 este Despacho mediante el fallo proferido por la Corte de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos corroboran lo afirmado en

814

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

repetidas oportunidades durante el trámite administrativo con respecto a la derivación evidente del resultado obtenido por el solicitante a partir del estado de la técnica y 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 se concluye que la solución que se presenta 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, cabe señalar que los argumentos del 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 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.

2.6 Sobre las consideraciones temporales y al éxito comercial del invento

El 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 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 solicitante, 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

compuestos activos que son similares en su estructura química y funcional 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).

2.7 Sobre los indicios de altura inventiva

El 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 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 este Despacho 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.

2.8 Con respecto a concesiones foráneas

El 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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

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 recurrente desconoce el principio de soberanía de la 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 de agosto de 2009 por la controversia suscitada entre Bayer Schering Pharma AG y Barr Laboratories, Inc.

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 de febrero de 2008 la obviedad de la solución aportada por el 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 de análisis y estudio técnico de la Superintendencia.

Por lo anteriormente expuesto se reitera que el objeto de la solicitud en estudio no cumple con los requisitos de patentabilidad; en consecuencia no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 7110 del 29 de febrero de 2008, por medio de la cual se negó una patente de invención.

817

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN Nº 21070

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00 065489

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor J. Ian Raisbeck, en su calidad de apoderado de la sociedad Schering Aktiengesellschaft, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los **23 ABR. 2010.**

LA SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


ROSANA PEDRAZA SÁNCHEZ

Doctor
J. IAN RAISBECK
Calle 100 N° 8A-37, Torre A, Piso 10
World Trade Center
Bogotá


202066

Señores

Honorables Magistrados

CONSEJO DE ESTADO

Sala de lo Contencioso Administrativo

Sección Primera

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Demanda de nulidad y restablecimiento del derecho de BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT contra la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por las Resoluciones Nos. 7110 de 29 de febrero de 2008 y 21070 de 23 de abril de 2010

N. Ref.: P2000/000211

DEMANDA

J. IAN RAISBECK, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 79.376.996 de Bogotá, abogado, portador de la tarjeta profesional No. 135.799 del C.S.J., obrando en representación de la sociedad BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT con domicilio en Berlín, Alemania, de conformidad con el documento de poder adjunto como ANEXO 39, manifiesto que presento DEMANDA DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO contra la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO por haber proferido la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008 y y la Resolución No. 21070 de 23 de abril de 2010.

TABLA DE CONTENIDO

2.	PRETENSIONES	2
3.	HECHOS.....	3
4.	FUNDAMENTOS DE DERECHO - NORMAS VIOLADAS Y CONCEPTO DE SU VIOLACIÓN	24
4.1.	Las normas violadas:.....	25
4.2.	Concepto de la violación del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000. Nivel inventivo.	26
4.3.	Concepto de la violación del artículo 14 de la Decisión 486 de 2000. Patentabilidad.	52
4.4.	Concepto de la violación del artículo 46 de la Decisión 486 de 2000. Concesión de patentes equivalentes en otras jurisdicciones.....	53
5.	PRUEBAS.....	54
6.	INTERPRETACIÓN PREJUDICIAL	60
7.	SOLICITUD DE AUDIENCIA PÚBLICA.....	61
8.	COMPETENCIA	61

9. NOTIFICACIONES	61
10. ANEXOS	61

1. PARTES

1.1. Es parte demandante la titular de la solicitud de patente de invención negada, la sociedad BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (en adelante BAYER SCHERING), domiciliada en Berlín, Alemania y representada legalmente por el suscrito apoderado en el presente proceso.

1.2. Es parte demandada la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO (en adelante SIC), autoridad nacional competente que emitió las resoluciones de negación de patente, entidad representada legalmente por el Superintendente de Industria y Comercio, JOSE MIGUEL DE LA CALLE, o por quien haga sus veces.

1.3. Es parte imparcial el agente o delegado del MINISTERIO PÚBLICO que se adscriba por esa Corporación al proceso, quien deberá ser notificado para que actúe en defensa del orden jurídico, el patrimonio público y los derechos y garantías procesales de las partes.

2. PRETENSIONES

2.1. Que se declare la nulidad de la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008, mediante la cual la SIC decidió negar la solicitud de patente de invención No. 00-065.489 titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO".

2.2. Que se declare la nulidad de la Resolución No. 21070 de 23 de abril de 2010, mediante la cual la SIC decidió el Recurso de Reposición interpuesto contra la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008, confirmando en su integridad la negación de patente y agotando la vía gubernativa.

2.3. Que, como consecuencia de estas declaratorias de nulidad, se ordene a la SIC, a título de restablecimiento del derecho, y dentro de los 30 días siguientes a la notificación del fallo, proferir una Resolución en la que conceda la patente de invención titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO" con base en el último capítulo reivindicatorio que reposa dentro del Expediente No. 00-065.489, para las reivindicaciones que de éste resulten patentables.

3. HECHOS

3.1. El 31 de agosto de 2000, SCHERING AG. (hoy BAYER SCHERING) solicitó ante la División de Nuevas Creaciones de la SIC una patente para una invención con 45 reivindicaciones titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO", que, en resumen, describía y reivindicaba una composición que comprende aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg de drospirinona y aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,05 etinilestradiol, conjuntamente con uno o más soportes o excipientes farmacéuticamente aceptables. En dicha solicitud se reivindicó prioridad sobre la solicitud de patente europea EP99202826.6 de 31 de agosto de 1999.

3.2. Esta solicitud de patente de invención se tramitó dentro del expediente No. 00-065.489, la cual surtió todo su trámite de forma hasta ser publicada.^{1,2} Una vez publicada, la solicitud no fue objeto de oposiciones por parte de terceros y dentro del término prescrito en la ley fue solicitado su examen de patentabilidad el 18 de noviembre de 2002.

3.3. El 19 de septiembre de 2003, el solicitante presenta modificaciones voluntarias al Capítulo Reivindicatorio, mediante las cuales, con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada, se especifica que la drospirenona presenta un área superficial mayor que 10.000cm²/g y que ésta se encuentra en forma micronizada, también definiendo términos de disolución *in-vitro*.³

3.4. El 10 de agosto de 2004, el solicitante presenta modificaciones voluntarias adicionales al Capítulo Reivindicatorio, mediante las cuales, con el fin de dar mayor claridad a la materia reclamada, se especifica el término mínimo de administración de la composición de la invención.⁴

3.5. El 22 de septiembre de 2005, mediante Oficio No. 8585, la Jefe de la División de Nuevas Creaciones de la SIC profirió un examen de patentabilidad sobre la invención de BAYER SCHERING⁵ En dicho examen de patentabilidad la SIC realizaron las siguientes observaciones:

¹ ANEXO 1: Copia simple del capítulo descriptivo incluido con dicha solicitud.

² ANEXO 2: Copia simple del capítulo reivindicatorio inicial, con 45 reivindicaciones originalmente presentado con la solicitud.

³ ANEXO 3. Copia simple del capítulo reivindicatorio modificado el 19 de septiembre de 2003, con 42 reivindicaciones.

⁴ ANEXO 4. Copia simple del capítulo reivindicatorio modificado el 10 de agosto de 2004, con 42 reivindicaciones.

⁵ ANEXO 5. Copia simple del primer examen de fondo expedido por la SIC el 22 de septiembre de 2005, mediante Oficio No. 8585.

3.5.1. Con respecto al contenido de la solicitud, la SIC objetó la claridad del capítulo reivindicatorio al argumentar que:

- Las reivindicaciones no son claras porque los parámetros medidos a través de un método analítico se consideran propiedades inherentes al comportamiento biofarmacéutico de la formulación y no características esenciales de la invención.
- Cuando se entra a definir los atributos característicos de la composición se hace partiendo de los atributos de un sistema de entrega.
- Las composiciones deben caracterizarse por sus atributos esenciales -cantidades y proporciones-, que aportan una solución técnica al problema persistente en el estado de la técnica, y no definirse en términos de un método de tratamiento terapéutico para inhibir la ovulación.

3.5.2. La SIC también objetó la unidad de invención de la solicitud, dado que habría encontrado dos invenciones sin un concepto común inventivo: (i) composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo una combinación farmacológica de drospirenona y etinilestradiol; y (ii) un sistema de entrega o de administración de medicamento, constituido por un empaque que permite dispensar al paciente unidades de dosificación diarias -comprimidos- durante 28 días consecutivos.

3.5.3. La SIC encontró además que los siguientes documentos afectarían la patentabilidad de la invención reivindicada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US5583129	Composition for contraception	10/12/1996
D2	W09701342	Pharmaceutical combined preparation, kit and method for hormonal contraception	16/01/1997
D2	W09804267	Progestin/estrogen oral contraceptive	05/02/1998
D4	W09804269	Monophasic contraceptive method and kit comprising a combination of progestin and estrogen	05/02/1998
D5	US5756490	Pharmaceutical combination preparation for hormonal contraception	26/05/1998
D6	US5569652	Dihydrospirorenona as an antiandrogen	29/10/1996

De acuerdo con la SIC, las anterioridades D1 a D5 afectaban la novedad de todo el Capítulo Reivindicatorio, puesto que revelan métodos y combinaciones para inducir la contracepción, que

comprenden la administración a un paciente de un estrógeno, como etinilestradiol, y un gestágeno, como drospirenona.

Adicionalmente, la SIC argumentó que la anterioridad D6 afectaría el nivel inventivo de todo el Capítulo Reivindicatorio, puesto que revela un método de tratamiento que consiste en administrar una cantidad efectiva de dihidrospirenona y eventualmente una cantidad efectiva de un compuesto con actividad estrogénica como etinilestradiol.

3.6. El 31 de enero de 2006, BAYER SCHERING radicó ante la División de Nuevas Creaciones de la SIC su respuesta al Oficio No. 8585,⁶ aportando un nuevo capítulo reivindicatorio modificado, ahora constituido por ocho reivindicaciones.⁷

3.6.1. Con el fin de superar las objeciones de claridad, BAYER SCHERING desistió de las Reivindicaciones 3 y 6 a 42. También se adicionaron 6 nuevas reivindicaciones que describen composiciones de drospirenona y etinilestradiol, definiendo rangos de cantidades preferidas para cada componente, donde además la formulación es oral, en forma tableta, cápsula o píldora.

3.6.2. En tanto que se retiraron todas aquellas reivindicaciones que reclamaban sistemas de entrega, administración o dosificación del medicamento, se superó la objeción contra la unidad de invención de la solicitud.

3.6.3. En cuanto a la novedad de la invención, BAYER SCHERING argumentó que en las composiciones reivindicadas, la drospirenona y el etinilestradiol usados están micronizados. Ninguno de los documentos mencionados por la SIC se refiere a la drospirenona y/o al estradiol en forma micronizada y mucho menos a una forma de drospirenona cuyo tamaño de partícula tenga específicamente un área superficial mayor que 10000 cm²/g.

3.6.4. En cuanto al nivel inventivo de la invención, en particular respecto del documento D6, BAYER SCHERING indicó que D6 se dirige al uso de dihidrospirenona por su efecto antialdosterona, antiandrógeno y gestágeno. Así, D6 menciona al estrógeno como un componente opcional, a diferencia de la presente invención donde el etinilestradiol es un componente esencial de la composición.

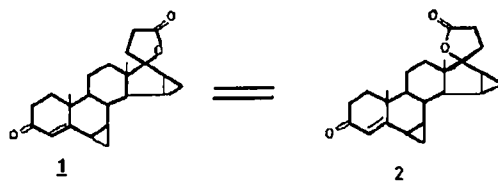
3.6.5. Adicionalmente BAYER SCHERING argumentó que las enseñanzas reveladas por la presente invención contradicen lo establecido por el arte previo.

⁶ ANEXO 6. Copia simple de la respuesta presentada por BAYER SCHERING ante la SIC el 31 de enero de 2006.

⁷ ANEXO 7. Copia simple del capítulo reivindicatorio de 8 reivindicaciones presentado con la respuesta al primer examen de fondo.

①.

3.6.5.1. Se descubrió que la drospirenona era escasamente soluble en agua y adicionalmente inestable en medio ácido ya que en tal condición, se transforma en un isómero terapéuticamente inactivo,⁸ por ejemplo, al ser tratada con ácido clorhídrico (0,1 N) durante 3 horas a temperatura ambiente, transformándose en una mezcla de los compuestos. En resumen, el 80% de la drospirenona (compuesto 1) se transformaba en su isómero terapéuticamente inactivo (compuesto 2) cuando era sometida a un ambiente ácido:



Se mostró además que la drospirenona micronizada sufre una degradación importante en condiciones que simulan el pH gástrico (menos de 4).⁹ *In vitro*, la drospirenona micronizada tiene una vida media de aproximadamente 30 minutos a pH 1, por consiguiente, la transformación de la drospirenona en su isómero inactivo es rápida cuando la drospirenona se expone a condiciones de pH bajo. Por el contrario, la isomerización de la drospirenona es muy lenta cuando el pH es mayor que 5.

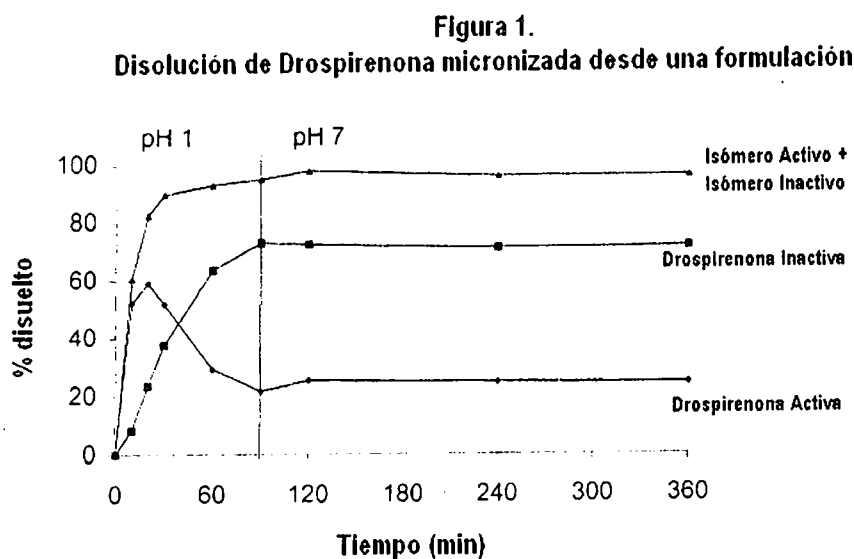
Por consiguiente, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemáticas, porque es difícil lograr que una cantidad efectiva de drospirenona se disuelva en el fluido gástrico sin perder la forma activa debido a la isomerización.

3.6.5.2. Se aportaron también resultados de estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal.¹⁰ Mediante las gráficas aportadas se mostró que cuando el ensayo se hace sobre una formulación que contiene drospirenona micronizada, después de 90 minutos a pH 1.0 se libera casi el 100% de la cantidad total de drospirenona. Sin embargo, debido a la isomerización extensiva de drospirenona que se produce bajo estas condiciones de pH (ácidas), sólo aproximadamente el 20% de la drospirenona se encuentra en su forma activa y está disponible para la absorción en los intestinos, mientras que casi el 80% se encuentra en su forma inactiva.

⁸ ANEXO 8: Copia certificada debidamente legalizada de la publicación: Nickisch K, Bittler D, Laurent H and Wiechert. "Saure Katalysierte Umlagerungen von 15 β -16 β -methylen-17 α -carbolacton-derivaten" Tetrahedron letters, Vol. 27, No. 45, pp 5463-5466, 1986 (documento adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como-Anexo III), y su traducción oficial al español.

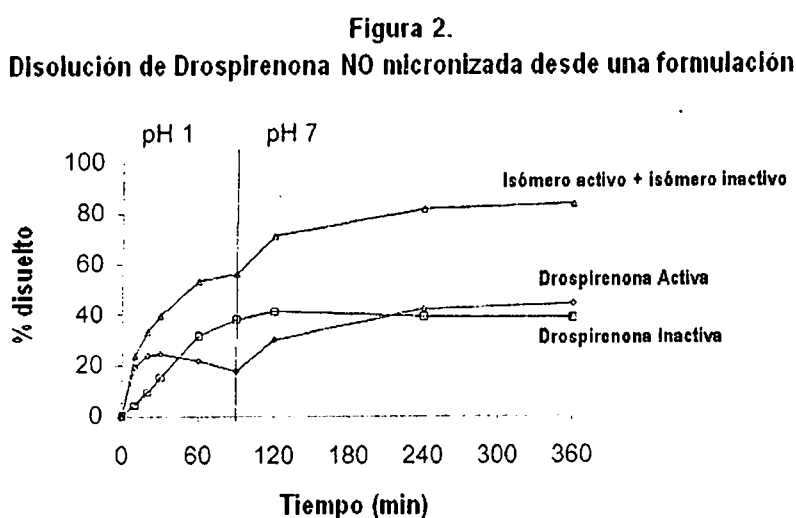
⁹ ANEXO 9: Apéndice I, Isomerización de la drospirenona a diversos valores de pH (documento adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo I).

¹⁰ ANEXO 10: Apéndice II, Estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal (documento adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo II).



Una vez que el pH se lleva de 1.0 a 7.0 (simulando el paso del estómago al intestino), se observa que la drospirenona inactiva no puede ser transformada de vuelta a su forma activa ya que a pH neutro la conversión de drospirenona inactiva a drospirenona activa es muy lenta o simplemente no se produce. La relación es de aproximadamente 4:1 entre la drospirenona inactiva y la drospirenona activa y no cambia con el tiempo a pH 7.

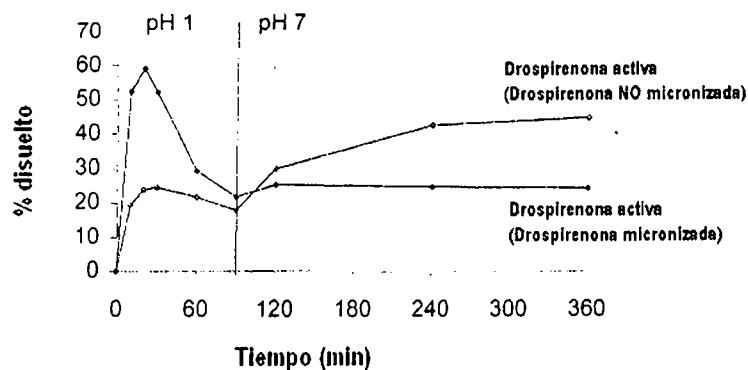
Es diferente cuando el ensayo se hace sobre una formulación que contiene drospirenona **no micronizada**. Después de 90 minutos a pH 1 (simulando las condiciones del estómago) se libera aproximadamente el 55% de la cantidad total de drospirenona, aproximadamente el 15% de la drospirenona se encuentra en su forma activa, mientras que aproximadamente el 40% se encuentra en forma inactiva (figura 2).



Al elevar el pH a 7.0 (es decir, al simular el intestino), la cantidad de drospirenona activa que se encuentra disponible para la absorción es aproximadamente el 15%. Sin embargo, el 45% de la drospirenona que aún no se ha disuelto también puede llegar a estar disponible para la absorción en los intestinos, ya que la formulación sigue liberando continuamente drospirenona activa, la cual permanece en tal estado (activo) debido a las condiciones de pH que imperan en el intestino.

A partir de los datos *in vitro*, se concluye entonces que en el caso de la drospirenona no micronizada, sólo aproximadamente el 15% de la drospirenona activa se disuelve y se encuentra disponible para la absorción después de 90 minutos a pH 1. Sin embargo, después de ajustar el pH al valor de 7, la drospirenona activa se libera en forma continua a partir de la formulación que contiene drospirenona en forma no micronizada.

Figura. 3
Drospirenona activa obtenida por disolución de formulaciones con drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada.



Ahora bien, tal como se observa en la Figura 3, la cantidad total de drospirenona activa que se libera después de someter una formulación que contiene drospirenona en forma no micronizada, a pH 1 durante 90 minutos y luego a pH 7 durante 270 minutos, es superior al 40%. En contraste, la cantidad total de drospirenona activa que se libera después de someter una formulación que contiene drospirenona en forma micronizada, a pH 1 durante 90 minutos y luego a pH 7 durante 270 minutos, es de aproximadamente 20%, pues la cantidad de drospirenona activa disuelta no varía con el tiempo a pH 7.

Por lo tanto, los estudios *in vitro* enseñan que: ①.

- La drospirenona micronizada se libera más rápidamente que la drospirenona no micronizada;
- La mayor parte de la drospirenona micronizada y liberada se convertiría en una forma inactiva en las condiciones que predominan en el estómago;
- La administración oral de drospirenona micronizada conduciría a una menor biodisponibilidad en comparación con la administración oral de drospirenona no micronizada.

Siguiendo las enseñanzas anteriores, evidenciadas por los estudios *in vitro* realizados, una persona medianamente versada en la materia no habría propuesto utilizar drospirenona micronizada para proporcionar formulaciones orales de drospirenona de disolución rápida, pues

tal micronización conduciría a la rápida formación del isómero inactivo en las condiciones ácidas que imperan en el estómago y, por ende, resultaría en una disminución de la biodisponibilidad.

Sin embargo, y en contra de las enseñanzas experimentales indicando evitar la micronización de la drospirenona y de las expectativas obvias, los inventores desarrollaron una composición oral que contiene drospirenona micronizada con una biodisponibilidad alta.

3.6.5.3. Adicionalmente, se informó a la SIC que la invención reivindicada ofrece ventajas sobre las formulaciones reveladas en el arte previo, pues de manera sorprendente y contraria a la expectativas, se logró obtener una biodisponibilidad alta con una composición oral que contiene drospirenona en forma micronizada, logrando un efecto anticonceptivo notable con una pequeña cantidad de compuesto.

De hecho, usando formulaciones orales que contenían drospirenona micronizada, se logró una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 76% y una biodisponibilidad relativa por encima del 100% respecto de la drospirenona administrada en forma de suspensión (ejemplo 4 de la presente invención).

3.6.5.4. Finalmente, se adjuntó una copia simple de la primera hoja y del Capítulo Reivindicatorio de la contraparte concedida por la Oficina de Patentes de Europea (EP1214076), la cual fue otorgada para el mismo concepto inventivo de la presente solicitud. Adicionalmente se señaló que además de la patente EP1214076, habían sido concedidas patentes equivalentes en Estados Unidos (6787531B1), Nueva Zelanda (517845), México (228386), Australia (780330), China (008150540) y Jordania (2213).

También se destacó que en los párrafos 6.1 y 6.2 del Examen preliminar Internacional emitido con relación a la solicitud internacional PCT/IB00/01213 (equivalente a la presente solicitud Colombiana), el Examinador a cargo calificó como inventivo el objeto de la presente invención.¹¹

3.7. El 25 de enero de 2007, mediante Oficio No. 814, la Jefe de la División de Nuevas Creaciones de la SIC profirió un segundo examen de patentabilidad sobre la invención de

¹¹ ANEXO 11: Copia del examen preliminar Internacional emitido con relación a la solicitud internacional PCT/IB00/01213 y su traducción oficial al español (documento adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo VIII).

BAYER SCHERING¹² En dicho examen de patentabilidad la SIC realizó las siguientes observaciones:

3.7.1. La SIC encontró que los siguientes documentos afectarían el nivel inventivo de la invención reivindicada:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	W09804267	Progestin/estrogen oral contraceptive	05/02/1998
D2	W09804269	Monophasic contraceptive method and kit comprising a combination of progestin and estrogen	05/02/1998
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.	1995
D4 ¹³	Artículo 2	Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size	1989

Además de reiterar los argumentos expuestos en el primer examen, la SIC discute que resulta evidente que la materia reclamada procede de manera indiscutible de los documentos D1, D2 y D3, por cuanto ya era de conocimiento general que la combinación farmacológica de un progestágeno y una sustancia estrogénica generaba resultados importantes frente al control de la concepción.

La SIC concluye que las dos características esenciales reclamadas:

- 1) La combinación farmacológica de Drospirenona-etinilestradiol; y
- 2) La micronización para disminuir el tamaño de partícula de los principios activos en la mezcla;

se derivan de manera evidente del estado del arte.

¹² ANEXO 12. Copia simple del segundo examen de fondo expedido por la SIC el 25 de enero de 2007, mediante Oficio No. 814.

¹³ ANEXO 13. Copia certificada y debidamente legalizada del Artículo: Hargrove et al. "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size". American Journal of Obstetrics And Gynecology, Vol. 161, Pages 948-951 (1989) y su traducción oficial al español.

La SIC entiende que la solución que presenta como un salto cualitativo en la regla técnica (lograr que una cantidad efectiva de drospirenona se disuelva en el fluido gástrico, sin perder la forma activa debido a la isomerización) venía utilizándose desde la década de los 90 para resolver los problemas de solubilidad de fármacos hidrófobos como progesterona, una análogo terapéutico de drospirenona.

3.8. El 25 de mayo de 2007, BAYER SCHERING radicó ante la División de Nuevas Creaciones de la SIC su respuesta al Oficio No. 814,¹⁴ proporcionando los siguientes argumentos:

3.8.1. La drospirenona es, a juicio del solicitante, la única progestina clínicamente relevante escasamente soluble en agua y también inestable en medio ácido. Por consiguiente, las propiedades físico-químicas de la drospirenona son únicas y totalmente diferentes de las de los demás esteroides tales como la progesterona, la espironolactona y el estradiol, que son perfectamente estables en medio ácido (véase la publicación de Nickisch et.al (ANEXO 8) y la publicación internacional WO 98/06738 A1)¹⁵.

3.8.2. El solicitante no niega que la técnica de micronización ya fuera conocida al momento de presentar la solicitud de patente y que el problema de la baja biodisponibilidad de algunas drogas escasamente solubles y estables en medio ácido, tal como la progesterona y la espironolactona, se resolviera en forma exitosa por micronización. Sin embargo, como se demostró en la respuesta al primer examen de fondo, el técnico en la materia no hubiera esperado que este enfoque fuera exitoso para la drospirenona, debido a sus propiedades fisicoquímicas particulares.

A modo de regla general, no es deseable una disolución demasiado rápida de los compuestos que no son estables en las condiciones (ácidas) que imperan en el estómago, pues esta situación conduce, en la mayoría de los casos, a una disminución de la biodisponibilidad.¹⁶ Aunque la micronización puede ser considerada como una herramienta general para aumentar la disolución de una droga en el estómago y así producir un aumento de su biodisponibilidad, si la droga no es estable en el estómago, la persona medianamente versada en la materia juzgaría a esta herramienta como inaplicable a la droga en cuestión.

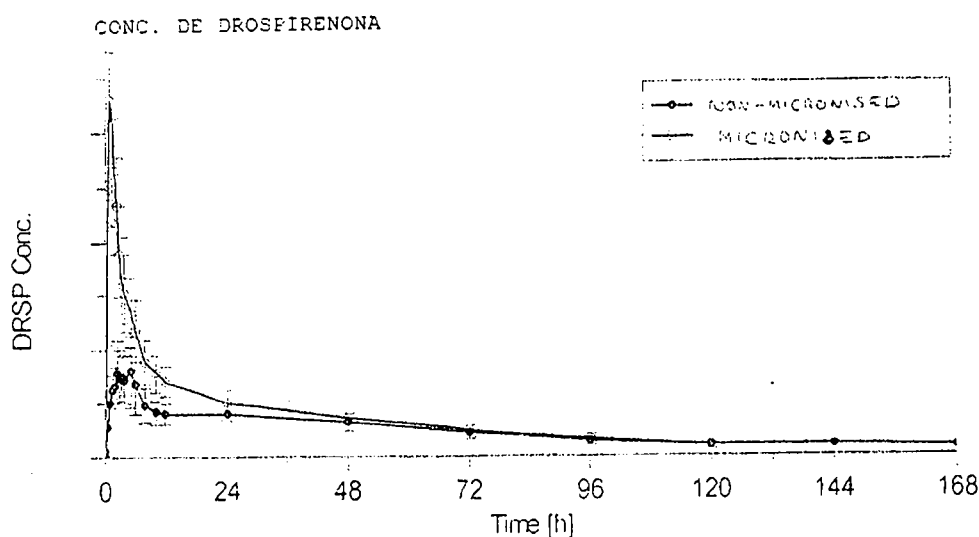
¹⁴ ANEXO 14. Copia simple de la respuesta presentada por BAYER SCHERING ante la SIC el 25 de mayo de 2007.

¹⁵ ANEXO 15: Copia certificada por la OMPI de la publicación WO98/06738, junto con la traducción oficial al español.

¹⁶ ANEXO 16: Copia certificada y debidamente legalizada de Bauer, Frömming and Führer, "Pharmazeutische Technologie" (Tecnología Farmacéutica), 4ª edición 1993, página 205; junto con la traducción oficial al español del párrafo indicado en dicha página 205 (documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 3).

Las drogas previamente micronizadas eran totalmente estables en medio ácido y, por consiguiente, la degradación por ácidos no constituía un problema para estas moléculas. Queda claro entonces que todo conocimiento previo respecto de la drospirenona, la micronización y la biodisponibilidad alejan al técnico en la materia del presente invento.

No obstante, y en contra de las expectativas del técnico en la materia, los inventores encontraron que la biodisponibilidad de la drospirenona micronizada es alta cuando es administrada por vía oral. Esto se demostró a partir de los datos *in vivo* adjuntados que mostraron el resultado de un estudio farmacocinético en mujeres sanas, en el cual se monitorearon los niveles en plasma de drospirenona terapéuticamente activa durante 7 días después de la administración oral simple de una formulación en forma de tableta con drospirenona micronizada versus una formulación en forma de tableta similar, pero con drospirenona no micronizada. Las 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).¹⁷ Es claro entonces, 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.



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.

¹⁷ ANEXO 17: Apéndice III, Datos *in vivo* -biodisponibilidad de la drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada (documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 5).

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

- Ningún documento del arte previo sugería el uso de drospirenona en forma micronizada.
- La micronización como herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral sólo había sido descrita para drogas estables en medio ácido.
- Existen al menos dos documentos del arte previo que afirman claramente que la drospirenona es lábil en medio ácido y se convierte fácilmente en su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, tales como las que imperan en el estómago.
- El técnico en la materia sabía que un anticonceptivo oral no puede evitar su exposición al ácido clorhídrico, pues una droga administrada por vía oral debe pasar a través del estómago (y residir allí durante un período determinado).
- El técnico en la materia habría esperado que la drospirenona micronizada se disuelva significativamente más rápido que la drospirenona no micronizada.
- El técnico en la materia habría recurrido a sus conocimientos generales y habría deducido que la disolución rápida de drogas lábiles en medio ácido es problemática.
- Si a pesar de conocer la labilidad de la drospirenona en medio ácido respecto de incluir compuestos lábiles en medio ácido en formulaciones de liberación inmediata, el técnico en la materia aún se hubiera sentido motivado (hecho que niega el solicitante) a experimentar con la drospirenona micronizada, habría llevado a cabo experimentos pre-clínicos entre los que se incluyen los ensayos de disolución *in vitro*.¹⁸
- Al llevar a cabo ensayos de disolución *in vitro* que simulan las condiciones de pH que imperan en el estómago, el técnico en la materia habría entendido claramente que es de esperar que el uso de drospirenona micronizada conduzca a una biodisponibilidad más baja que el uso de drospirenona no micronizada.

3.8.3. Además, para el análisis de nivel inventivo la examinadora debió tener en cuenta el marco temporal y el éxito comercial del invento. La drospirenona se conoce desde fines de

¹⁸ ANEXO 18: Copia certificada y debidamente legalizada de "Remington's Pharmaceutical Science: 18^{va} edición" 1990, capítulo 75, página 1435 (documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 4) junto con la traducción oficial al español.

1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE 30 22 337. El efecto positivo que ejerce la micronización sobre la biodisponibilidad de la progesterona, que es estable en medio ácido, se conoce desde hace un tiempo similar, es decir, desde aproximadamente 1980. Sin embargo, cabe destacar que a pesar de que la posibilidad de micronizar la drospirenona existe desde hace aproximadamente veinte años, nadie lo hizo.

Solamente una vez micronizada la drospirenona (por los presentes inventores) se pudo obtener un anticonceptivo oral y comercial (Y²asmin®) basado en los principios de la presente solicitud. La preparación correspondiente a Yasmin® contiene 30 µg de etinilestradiol y 3 mg de drospirenona micronizada. Este producto comercializado por el solicitante, que en la actualidad es el anticonceptivo oral más vendido del mundo, se basa exactamente en los principios divulgados y reivindicados en la presente solicitud de patente.

3.8.4. Finalmente, se subrayó que solicitudes equivalentes a esta solicitud colombiana de patente fueron concedidas en numerosos países de Europa (entre los que se incluye Austria, Bélgica, Suiza, Chipre, Alemania, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburgo, Letonia, Mónaco, Holanda, Portugal, Rumania, Suecia y Eslovenia) y también en Australia, Canadá, China, Croacia, Hong Kong, Jordania, México, Nueva Zelanda, Perú, Rusia, USA y Sudáfrica.

Asimismo se destacó que la patente europea correspondiente se mantuvo intacta, es decir sin modificaciones, durante el procedimiento de oposición en Europa, y una oposición presentada fue completamente rechazada.¹⁹

3.9. El 29 de febrero de 2008 la SIC profirió la Resolución No. 7110,²⁰ cuya nulidad se demanda, en la que después de limitarse a repetir las motivaciones expuestas en los anteriores exámenes de fondo con respecto a la falta de nivel inventivo y reiterar la independencia de la SIC y su discrecionalidad para tener en cuenta o no exámenes de patentabilidad de otras oficinas, decidió negar el privilegio de patente solicitado por BAYER SCHERING.



folio/evidencia
de us.

3.9.1. La SIC reafirmó que los documentos citados como anterioridades en el segundo examen de fondo (Oficio 814 de 25 de enero de 2007 –ANEXO 12) afectan el nivel inventivo de la invención reivindicada.

¹⁹ ANEXO 19: Copia certificada y debidamente legalizada de la Decisión de la División Europea de Oposiciones sobre el rechazo de una oposición en contra de la patente EP-B-1214076 y su traducción oficial al español (documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 6).

²⁰ ANEXO 20: Copia auténtica con constancia de ejecutoria de la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008.

3.9.2. La SIC reitera los argumentos expuestos en el segundo examen de fondo, sobre los documentos D1, D2, D3 y D4, y sobre los elementos que conducirían a entender que la invención reivindicada carece de nivel inventivo, en particular debido a que la bibliografía básica utilizada en el estudio de los fenómenos farmacotécnicos menciona la reducción del tamaño de partícula a tamaños micronizados como parte fundamental de los mecanismos más eficaces para acelerar la disolución de un fármaco. Así, la solución presentada como un salto cualitativo en la regla técnica, ya desde la década de los 90s venía utilizándose para resolver problemas de solubilidad de fármacos hidrófobos como progesterona, un análogo terapéutico de drospirenona.

La SIC concluye que tanto la asociación farmacológica reivindicada como la modificación de su tamaño de partícula son obvias y se derivan evidentemente del alcance de las anterioridades relacionadas y de los conocimientos básicos que una persona medianamente versada en la materia adquiere cuando estudia los problemas más frecuentes en la formulación de sistemas sólidos.

3.9.3. En respuesta a los argumentos expuestos por BAYER SCHERING en el memorial de fecha 25 de mayo de 2007 –ANEXO 14, la SIC manifiesta que aunque la drospirenona fuese un fármaco problemático al momento de formular, la solución que se aporta no es producto de la actividad inventiva del solicitante, dado que la técnica en sí misma, la micronización y el efecto que produce (el mero hecho de disminuir el tamaño de partícula), son ampliamente reconocidos en el campo farmacéutico.

Si bien, existe un problema técnico resuelto, dicha solución constituye una derivación del estado del arte más próximo, porque, una persona con conocimientos en la materia se encuentra en posición de plantearse el mismo problema técnico, y además cuenta con conocimientos técnicos para resolver dicho problema disminuyendo el tamaño de partícula, toda vez que sabe que una partícula con área superficial muy grande no es fácilmente humectable, y que un mayor tiempo de permanencia en el medio ácido estomacal e intestinal puede generar la descomposición por metabolización del activo.

La SIC también argumenta que si el problema es la estabilidad del principio activo, no se entiende por qué no existe evidencia técnica de un estudio serio que argumente este hecho, es decir, una evaluación que permita determinar el comportamiento superior de composiciones que contienen drospirenona micronizada versus drospirenona convencional, en términos de estabilidad farmacéutica y no de biodisponibilidad o velocidad de disolución, dado que de los Ejemplos 2, 3, 4 y 5 no se obtienen datos suficientes que permitan llegar a dichas conclusiones.

3.9.4. La SIC finalmente reitera que las decisiones de otras oficinas respecto a un caso determinado, no pueden servir de base para demostrar, de forma concluyente, que se cumplen los requisitos de patentabilidad establecidos por la Decisión 486

3.10. El 03 de abril de 2008, estando dentro del término legal, BAYER SCHERING interpuso un Recurso de Reposición contra la Resolución No. 7110 del 29 de febrero de 2008.²¹ En este recurso se expusieron nuevamente argumentos técnicos y jurídicos con los que se insistía que la posición de la SIC es equivocada y que la invención es patentable.

3.10.1. Concretamente, se insistió en que, ninguno de los documentos citados como arte previo sugiere, indica o enseña cómo incrementar la biodisponibilidad de la drospirenona. Si bien los documentos D1 a D3 divulgan una combinación de etinilestradiol y drospirenona no micronizada, éstos no brindan información respecto de cómo lograr una mayor eficacia empleando la misma dosificación. Es más, en éstos dos documentos no se aportan pruebas experimentales que demuestren que a las concentraciones de drospirenona allí descritas se obtenga una inhibición de la ovulación. El rango de concentración mencionado en D1 y D2 para la drospirenona incluye valores tan bajos como 250 µm, aunque es bien sabido que la drospirenona (independientemente de si se encuentra en forma micronizada o no) no puede producir una inhibición confiable de la ovulación a concentraciones tan bajas.

3.10.2. No se han tenido en cuenta las diferencias esenciales entre la estructura de la progesterona y la estructura de la drospirenona. Las propiedades físico-químicas de la progesterona son marcadamente diferentes de las de la drospirenona; más aún, la progesterona es perfectamente estable en condiciones ácidas tales como las que predominan en el estómago. (+)

En conclusión, la progesterona y la drospirenona son completamente diferentes en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido, de manera que la destrucción de la progesterona terapéuticamente activa se produce en el intestino (D4, en lo referente a la absorción de las moléculas lipófilas en el tracto intestinal)²², 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.

3.10.3. Se indicó que la SIC al parecer desatiende abiertamente los principios básicos que fundamentan el análisis de patentes, pues contradictoriamente a la práctica usual y la definición

²¹ ANEXO 21. Copia simple del Recurso de Reposición presentado por BAYER SCHERING ante la SIC el 03 de abril de 2008.

²² Ver ANEXO 13, pág. 950, segunda columna, Copia certificada y debidamente legalizada del Artículo: Hargrove et al.: "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size". American Journal of Obstetrics And Gynecology, Vol. 161, Pages 948-951 (1989), y su traducción oficial al español.

de nivel inventivo, desestima que las propiedades sorprendentes demostradas para la presente invención constituyan un indicio probatorio a tener en cuenta para la ponderación de la actividad inventiva. Cuando existe una relación vinculante entre los indicios probatorios y el valor del invento, las propiedades sorprendentes, estos definitivamente deben influir en forma positiva sobre la ponderación de la actividad inventiva. (X)

Por lo tanto, las propiedades sorprendentes ventajosas de la presente invención no sólo constituyen un indicio probatorio, sino que como prueba objetiva de la no-evidencia del invento, rebaten la negativa original de la SIC. Cuando resulta sorprendente al especialista no es evidente. Por ejemplo, y como ocurre con la presente invención, de acuerdo a la jurisprudencia europea, un efecto técnico sorprendente, expuesto en relación al estado de la técnica más cercano y basado en características diferenciales, es un indicio de la existencia de actividad inventiva.²³ (A) x el hecho de ser nuevo

En la práctica, el técnico en la materia que enfrenta el problema planteado por el presente invento no consideraría la micronización como una solución posible, porque es consciente de que una mayor disolución en el estómago (la consecuencia directa de la micronización) podría aumentar la isomerización a la forma inactiva debido al pH que impera en el estómago. Sin embargo, si a pesar de las advertencias claras del arte previo el técnico en la materia se sintiera motivado para experimentar con la drospirenona micronizada, llevaría a cabo inmediatamente los experimentos presentados por el solicitante en su escrito del 31 de enero de 2006,²⁴ es decir, una imitación de lo que le sucede a la molécula en las condiciones de pH que imperan en todo el tracto gastrointestinal. Los resultados de estos experimentos muestran que la cantidad total de drospirenona activa que en principio se encuentra disponible para la absorción en el tracto gastrointestinal es menor cuando dicho fármaco se encuentra micronizado que cuando no se encuentra micronizado, e indican, por lo tanto, que la micronización no aportaría beneficio alguno a la biodisponibilidad de la droga. Lo divulgado en el documento D4 no apartaría al técnico en la materia de esta conclusión, pues la drospirenona es químicamente diferente de la progesterona. En suma, el hecho de que la micronización conduzca, sin embargo, a una buena biodisponibilidad de la drospirenona debe ser considerado sorprendente y, por consiguiente, inventivo.

3.10.4. Finalmente, se argumentó que el hecho de que las patentes sean otorgadas de manera individual e independiente por cada autoridad competente en cada nación, indica que a pesar de que la legislación se ha esforzado por armonizar los requisitos de patentabilidad,

²³ Stefan Féaux de Lacroix, "Wann machen überraschende Eigenschaften erfinderisch?", GRUR 2006, No. 8, p. 625-630 [¿Cuándo las propiedades sorprendentes llevan a la inventiva?].

²⁴ Ver ANEXO 10: Apéndice II, Estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal (documento adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo II).

existen particularidades en algunos países. Estas diferencias se manifiestan principalmente cuando se trata de excepciones y exclusiones de materia patentable,^{25,26} 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.

De nuevo se subrayó que la solicitudes de patente equivalentes a la solicitud colombiana han sido concedidas en numerosos países, por ejemplo en Europa (incluyendo Austria, Bélgica, Suiza, Chipre, Alemania, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburgo, Letonia, Mónaco, Holanda, Portugal, Rumania, Suecia y Eslovenia) y también en Australia, Canadá, China, Croacia, HonKong, Jordania, México, Nueva Zelanda, Perú, Rusia, USA y Sudáfrica.

Se resaltó que Perú, que como Colombia es miembro de la Comunidad Andina y se rige por la misma legislación de propiedad industrial, concedió la patente equivalente a la presente solicitud colombiana, por lo que se entiende que bajo lo establecido por el Artículo 18 de la Decisión 486, Perú considera que la invención aquí reivindicada es inventiva.

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

Se solicitó explícitamente al despacho pronunciarse clara y específicamente sobre los hechos y elementos concluyentes que conducen a la SIC a evaluar el nivel inventivo de una manera diferente a la realizada por los países que han concedido la patente en cuestión, ya que no se entiende cómo pueden todas estas oficinas de manera independiente llegar a la misma conclusión, y la SIC a una exactamente contraria, aunque la legislación que define el requisito de nivel inventivo sea equivalente entre todas estas jurisdicciones.

(*)

no se pronunció
sobre el pronuncia
en EUA.

²⁵ El Acuerdo sobre los ADPIC, Parte II — Normas relativas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual. Sección 5, Artículo 27. Materia patentable. (http://www.wto.org/spanish/docs_s/legal_s/27-trips_04c_s.htm#5).

²⁶ OMC – Consejo ADPIC. EXAMEN DE LAS DISPOSICIONES DEL PÁRRAFO 3 b) DEL ARTÍCULO 27. RESUMEN DE LAS CUESTIONES PLANTEADAS Y LAS OBAYER SCHERINGERVACIONES FORMULADAS. 9 de marzo de 2006. (http://www.wto.org/spanish/tratop_s/trips_s/ipcw369r1.doc)

3.11. El 06 de junio de 2008 se radicó ante la SIC una solicitud de modificación de la solicitud inicial en virtud de la cual se cambió el nombre del solicitante de SCHERING AG. por el de BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (BAYER SCHERING).²⁷

3.12. Pese a los argumentos expuestos, la SIC expidió la Resolución No. 2170 de 23 de abril de 2010, con la que resolvió el Recurso de Reposición interpuesto y confirmó en su integridad la decisión contenida en la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008.²⁸ De esta forma, quedó agotada la vía gubernativa.

3.12.1. La SIC sostiene que el problema técnico relacionado con la isomerización del principio activo drospirenona sólo se hizo evidente en la medida en que se realizó el examen de patentabilidad y se trasladaron los documentos técnicos relevantes en consideración al pliego reivindicatorio. Más aún, la SIC manifiesta que el sustento descriptivo que acompaña la solicitud **no hace referencia** alguna a la posibilidad de que el 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 solicitante hace referencia a un problema técnico que no se podía inferir a partir del contenido de la divulgación aportada con motivo de la presentación de la solicitud de patente. La SIC concluye luego, que existe falta de relación 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 solicitante en el capítulo descriptivo de la solicitud.²⁹

La SIC no acepta el argumento que el no reconocimiento de dicho problema técnico, constituye una falta atribuible a la Superintendencia, en la medida que no revisó el contenido del antecedente WO98/06738³⁰.

3.12.2. Adicionalmente, en esta Resolución, la SIC simplemente reafirma que el estado del arte anticipa tanto las características químicas de los elementos que se combinan en la invención, como las concentraciones de los mismos, por lo que pretender el privilegio de patente por el hecho de encontrar una dosificación específica es un desacierto en vista de las enseñanzas del estado del arte, en particular con respecto a los rangos de dosificación requeridos y las dosis subterapéuticas identificadas por investigaciones serias en la materia, caso del documento D3. Por otra parte, un privilegio de patente sobre la invención reivindicada desconocería el hecho indiscutible que en terapia contraceptiva existen variadas publicaciones que estudiaron con

²⁷ ANEXO 22. Copia simple de la solicitud de cambio de nombre de SCHERING AG. a BAYER SCHERING.

²⁸ ANEXO 23: Copia auténtica con constancia de ejecutoria de la Resolución No. 2170 de 23 de abril de 2010.

²⁹ Resolución 21070, página 20, párrafos 3 a 5.

³⁰ Ver ANEXO 15: Copia certificada emitida por OMPI de la publicación WO 98/06738, junto con la traducción al español.

anticipación el efecto superior conseguido al combinar un progestágeno tipo drospirenona y un agente estrogénico como etinilestradiol.³¹

Según la SIC, 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-Etinilestradiol, revelado también en los documentos D1 y D2. La SIC argumenta que sus análisis parten del principio general de la buena fe, 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.

Específicamente, en cuanto a las dosis utilizadas, la SIC manifiesta que 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 etinilestradiol que se maneja, según el estado del arte, en un rango más pequeño que el señalado por el solicitante: entre 10-20µg; específicamente, según el documento D3, con 30µg de etinilestradiol ya es posible conseguir el efecto contraceptivo si se combina con 3000µg de drospirenona.³²

3.12.3. La SIC argumenta que no es claro bajo qué parámetros experimentales se sustenta la superioridad biológica de la mezcla reivindicada con base en la dosificación prescrita o, por otra parte, el carácter especulativo de las enseñanzas del estado del arte, si en el capítulo descriptivo de la solicitud no establece **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.**³³

La SIC continúa argumentando que la descripción de la invención no se acompaña de pruebas experimentales en las que se refleje la superioridad biológica de la **combinación sinérgica derivada de la dosis y del efecto que causa la operación de micronización sobre los parámetros farmacocinéticos de uno de los agentes activos combinados: drospirenona.** De hecho, sólo hasta cuando esta Superintendencia trasladó el primer requerimiento técnico el solicitante planteó 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.**³⁴

³¹ Resolución 21070, página 13, último párrafo, y página 14, primer párrafo.

³² Resolución 21070, página 13, tercer párrafo.

³³ Resolución 21070, página 14, anteúltimo párrafo.

³⁴ Resolución 21070, página 15, cuarto párrafo.

Adicionalmente, la SIC construye otro argumento artificial al manifestar respecto del efecto de la anovulación, 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.³⁵

3.12.4. La SIC enfatiza que 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 (como lo enseña D4), por lo que el resultado hallado no es inesperado y se deriva de forma evidente a partir de los contenidos científicos que revela el estado del arte.

La SIC pretende extrapolar 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, pretendiendo probar la capacidad de la técnica y su amplia aplicación práctica, porque permite obtener mayor área superficial en los sólidos y de esta manera conseguir un aumento considerable en los parámetros farmacocinéticos de los agentes activos.

De hecho, para la SIC, el estudio "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size" (D4)³⁶ demostró la influencia positiva de la reducción en el tamaño de partícula sobre parámetros como la absorción y la biodisponibilidad de la progesterona, 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).

La SIC considera que el efecto técnico de ninguna manera puede considerarse inesperado, toda vez que según D4, con la micronización se consigue el aumento de 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 la mayor velocidad con

³⁵ Resolución 21070, página 16, anteuúltimo párrafo.

³⁶ Ver ANEXO 13: Copia certificada y debidamente legalizada del Artículo: Hargrove et al.: "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size". American Journal of Obstetrics And Gynecology, Vol. 161, Pages 948-951 (1989) y su traducción oficial al español.

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.³⁷

3.12.5. La SIC se equivoca respecto de la micronización de la drospirenona y el efecto de alcanzar una biodisponibilidad aumentada, pues para la SIC la única diferencia con respecto al estado de la técnica es 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. Así, el primer paso para resolver el problema técnico consistió en la aplicación de la técnica del **recubrimiento entérico**, para poder proteger al 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.³⁸

Así, un anticonceptivo oral en forma no micronizada y sin recubrimiento, no proporcionaría 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. Para la SIC, los datos in vivo que adjuntó el solicitante en su memorial del 25 de mayo de 2007,³⁹ demuestran claramente esta situación, lo cual no quiere decir que el resultado sea inesperado.⁴⁰

El argumento respecto del tiempo que transcurrió para que alguien aplicara la técnica de la micronización a la drospirenona no resta el carácter obvio a la solución presentada, 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 sí es claro es que la técnica de la micronización se venía utilizando sobre compuestos activos similares en su estructura química y funcional y con resultados alentadores en lo que tiene que ver con el aumento en la velocidad de disolución (D4).⁴¹

³⁷ Resolución 21070, página 17, último párrafo, y página 18, primer párrafo

³⁸ Resolución 21070, página 18, segundo párrafo.

³⁹ Ver ANEXO 17. Apéndice III, Datos in vivo -biodisponibilidad de la drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada (documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 5).

⁴⁰ Resolución 21070, página 17, segundo párrafo.

⁴¹ Resolución 21070, página 23, párrafos penúltimo y último, y página 24, primer párrafo.

3.12.6. La SIC hace mención de las enseñanzas proporcionadas por el Dr. Tack respecto de la estabilidad de la drospirenona, pues la SIC entiende que el solicitante no prueba el 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 en 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.⁴²

Al referirse a los experimentos *in vitro* llevados a cabo por el solicitante,⁴³ la SIC anota que 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 la drospirenona al efecto del pH ácido (1), sólo 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.⁴⁴

Para la SIC los resultados publicados por Tack y colaboradores, conocidos mediante el fallo proferido por la Corte de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos, corroboran lo afirmado respecto a la derivación evidente del resultado obtenido por el solicitante a partir del estado de la técnica y permiten concluir que las pruebas *in vitro* sólo 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 de micronización.⁴⁵ *

3.12.7. La SIC también intenta discutir el efecto que tiene la micronización sobre la drospirenona con base en los resultados del estudio farmacocinético presentado por BAYER SCHERING.⁴⁶

⁴² Resolución 21070, página 18, tercer párrafo, página 16, último párrafo, y página 17, primer párrafo.

⁴³ Ver ANEXO 10: Apéndice II, Estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal (adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo II).

⁴⁴ Resolución 21070, página 18, último párrafo, página 19, tercer párrafo, páginas 20, último párrafo, a 21, primer párrafo, y página 22, quinto párrafo.

⁴⁵ Resolución 21070, página 22, último párrafo, a página 23, primer párrafo.

⁴⁶ Ver ANEXO 17: Apéndice III, Datos *in vivo* -biodisponibilidad de la drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada (adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 5).

Al respecto, la SIC manifiesta que 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 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. 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 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.⁴⁷

La SIC entiende que 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.⁴⁸

3.12.8. ^GRespeto a concesiones internacionales de patentes equivalentes, la SIC argumenta que mediante un análisis objetivo, la falta de altura inventiva de la materia reivindicada se deriva de los documentos técnicos previos 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.⁴⁹

Aunque esta decisión, 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 de agosto de 2009 por la controversia suscitada entre Bayer Schering Pharma AG y Barr Laboratories, Inc.

4. FUNDAMENTOS DE DERECHO - NORMAS VIOLADAS Y CONCEPTO DE SU VIOLACIÓN

Los actos administrativos cuya nulidad se demanda en virtud de lo dispuesto por el artículo 85 del C.C.A. son ilegales como consecuencia de su falsa motivación, la cual deriva en violación de

⁴⁷ Resolución 21070, dos primeros párrafos de la página 19.

⁴⁸ Resolución 21070, página 22, cuarto párrafo.

⁴⁹ Resolución 21070, página 25, cuarto párrafo.

la ley, particularmente del Régimen Andino de Propiedad Industrial consagrado en la Decisión 486 de 2000, artículos 18, 14 y 46.

4.1. Las normas violadas:

4.1.1. Con respecto al nivel inventivo como requisito de patentabilidad aplicable en Colombia como país miembro de la Comunidad Andina, se viola el artículo 18 de la Decisión 486 de 2000. Este artículo establece lo siguiente:

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

4.1.2. Con respecto a las invenciones que son patentables en Colombia como país miembro de la Comunidad Andina, se viola el artículo 14 de la Decisión 486 de 2000. Este artículo establece lo siguiente:

“Artículo 14.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial.”

4.1.3. Con respecto a la posibilidad de la SIC de tener en cuenta exámenes de patentabilidad practicados por otras oficinas, se viola el artículo 46 de la Decisión 486 de 2000. Este artículo establece lo siguiente:

“Artículo 46.- La oficina nacional competente podrá requerir el informe de expertos o de organismos científicos o tecnológicos que se consideren idóneos, para que emitan opinión sobre la patentabilidad de la invención. Asimismo, cuando lo estime conveniente, podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial.

De ser necesario, a efectos del examen de patentabilidad y a requerimiento de la oficina nacional competente, el solicitante proporcionará, en un plazo que no excederá de 3 meses, uno o más de los siguientes documentos relativos a una o más de las solicitudes extranjeras referidas total o parcialmente a la misma invención que se examina:

(...)

b) copia de los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a esa solicitud extranjera;

*La oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes referidos en el literal b) como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención.
(...)”.*

4.2. Concepto de la violación del artículo 18 de la Decisión 486 de 2000. Nivel inventivo.

4.2.1. Además de ser nueva (que la misma no haya sido idénticamente revelada en el arte previo de manera que pueda reproducir la invención en cuestión), para que una invención sea patentable debe tener nivel inventivo. Esto quiere decir, que la invención no se haya derivado de manera evidente para un técnico medio en el arte, para lo cual debe compararse con la parte del estado del arte que le sea más cercana o relevante, con el fin de determinar si dicho estado del arte, en el momento en el que se desarrolló la invención, hubiese permitido a una persona con conocimientos ordinarios en dicha área de la tecnología, derivar la invención de manera evidente o ser obvia.

Partiendo de la base de que lo inventivo es necesariamente nuevo (como ya fue reconocido por la SIC en este caso), se puede concluir que en una invención con nivel inventivo hay algo distinto con respecto a lo que ya existe. Para determinar esa diferencia con lo que ya existe se requiere una comparación fáctica entre lo que se reivindica en la invención (lo que se quiere patentar) y el arte previo. En algunos casos, incluso diferencias mínimas pueden permitir diferenciar la invención del arte previo y producir un avance en un respectivo campo.

Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo (es decir, la novedad), es muy importante que quien examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que incluyan dichos elementos, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Un estándar como el anterior, que implica simplemente reunir (armar) los elementos de la invención con el beneficio del análisis en retrospectiva, con el propósito único y claro de constituir la invención reivindicada, es decir, conociendo de antemano los efectos de dicha asociación, muy probablemente conllevaría a que el sistema de patentes no exista, ya que ni las invenciones más sorprendentes podrían superar un umbral de provenir de la nada para merecer protección. Esto ha sido reconocido incluso por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina cuando afirma:

① Retrospect.

“En efecto, ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos previamente

creados o descubiertos por la humanidad, los cuales constituirán la 'materia prima' para desarrollar un nuevo producto o procedimiento".⁵⁰

Sin embargo, lo anterior no es un criterio comúnmente aplicado por la SIC.

Si la invención, como un todo, proporciona una diferencia con respecto a lo que existía en su área técnica y quien la examina encuentra que dicha diferencia no era obvia o evidente para una persona medianamente versada en la materia, dicha invención amerita ser protegida por el sistema de patentes. Este es un estándar generalmente aceptado por las oficinas de patentes a nivel global. Es más, es precisamente éste el que el artículo 18 de la Decisión 486 establece como estándar para analizar el nivel inventivo.

Como lo ha determinado el Tribunal Andino de Justicia, "lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar, cierto, claro, patente y sin la menor duda". Continúa el Tribunal diciendo que "una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado."⁵¹

Adicionalmente, además de tener que encontrar las diferencias que existen entre una reivindicación de patente y el arte previo relevante, y determinar que dichas diferencias no son obvias para una persona con conocimientos ordinarios en el área específica de la ciencia de que se trate, la persona que analiza la solicitud debe trasladarse al pasado y ponerse en el lugar del inventor, para con los mismos elementos con los que éste contaba, sin conocer de antemano el resultado a obtener, intentar resolver el problema técnico planteado. No es correcto entonces usar, como ya se dijo, la invención como un mapa para tratar de invalidarla cazando elementos aislados coincidentes del arte previo. Todo lo contrario, hay que partir del arte previo relevante disponible al momento de la invención y tratar de llegar, sin indicadores de dirección, a lo que se reivindica. Para lograr esto, quien examina debe olvidar por un momento lo que se está reivindicando (la invención) para tratar de llegar a la misma a partir únicamente de las enseñanzas del arte previo relevante. (1)

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, la SIC debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona medianamente versada en el arte a

⁵⁰ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, Proceso 21-IP-2000, Interpretación Prejudicial de 21 de octubre de 2000.

⁵¹ Proceso 10-IP-2009, página 12, párrafos 5 y 6.

combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona medianamente versada podría llegar a la invención, puesto que este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas como logros apuntados por el estado de la técnica.

4.2.2. En el presente caso, el Honorable Consejo de Estado se encuentra frente a una invención que, siendo patentable, por contar, entre otras, con el nivel inventivo requerido por la normativa Andina, fue negada debido a un análisis inapropiado de la SIC, en el cual se limitó a identificar elementos coincidentes de la invención con el arte previo. Esto se evidencia cuando en la Resolución No. 21070, que confirma la denegatoria de la solicitud No. 00-65.489, la SIC pretende refutar subjetivamente los argumentos presentados y sustentados por BAYER SHERING, a lo largo del trámite administrativo.

4.2.3. En primer lugar, la SIC argumenta que el texto de la solicitud no refleja lo que BAYER SHERING luego expresó en sus respuestas a los informes de examen emitidos durante el proceso de patentamiento de la solicitud en cuestión (ver punto 3.12.1. arriba).

Este tema se discutió a fondo con representantes de la SIC durante la visita de los representantes de BAYER SCHERING a la SIC el 4 de junio de 2008. En tal ocasión, BAYER SHERING hizo referencia a la página 5 de la memoria descriptiva de la solicitud cuestionada, en particular, al primer párrafo de la sección titulada "Descripción Detallada de la Invención",⁵² en donde se menciona explícitamente la isomerización de la drospirenona y se hace referencia a la solicitud internacional WO 98/06738⁵³ como documento que sustenta tal reacción de isomerización. De hecho, la solicitud WO98/06738 se refiere claramente a la inestabilidad de la drospirenona en medio ácido de la siguiente manera:

"A partir de ensayos propios se sabe que la drospirenona puede ser descompuesta por reacción de un ácido vía dos rutas de reacción. Por un lado, bajo condiciones ácidas, la drospirenona es fácilmente convertida a la isolactona epímera ZK 35096"

⁵² Ver ANEXO 1: Copia simple de la solicitud de patente de invención titulada "UNA COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA SER USADA COMO ANTICONCEPTIVO" presentada por BAYER SCHERING ante la SIC y radicada bajo el número de solicitud 00-065.489.

⁵³ Ver ANEXO 15: Copia certificada emitida por OMPI de la publicación WO 98/06738.

argumentos, datos y ejemplos presentados por BAYER SCHERING durante el proceso de examen de la solicitud en litigio, están basados en los conceptos divulgados en la solicitud originalmente presentada y de ninguna manera constituyen una ampliación del alcance original. Por consiguiente, cualquier persona medianamente versada en la materia podría deducir sin dificultad alguna el problema técnico que plantea el presente invento a partir de lo divulgado en el capítulo descriptivo de la solicitud y entender las ventajas de la solución propuesta por BAYER SCHERING. (3)

A partir de lo discutido en la Resolución 21070, se desprende en forma evidente que la SIC no ha modificado su punto de vista con referencia al tema discutido en la reunión sostenida y ha adoptado una actitud defensiva a fin de justificar su visión negativa. Esto se observa claramente a partir de las declaraciones que hace la SIC en la página 20, anteuúltimo párrafo, de dicha Resolución, en donde expresa lo siguiente:

"Ahora bien, no son acertadas las afirmaciones del 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 WO 98/06738 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 CO 00-65489. En efecto, a partir del documento de prioridad reivindicado EP99202826 de fecha 31 de agosto de 1999 no 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 recurrente." (énfasis nuestro)

En la página 15, cuarto y quinto párrafo, la SIC también se refiere a este tema de la siguiente manera:

"...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. Es así como el 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 de enero de 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, ..." (énfasis nuestro)

Tal como lo reconoce la SIC en estos párrafos citados, y tal como se explicó más arriba, es incuestionable que la memoria descriptiva de la solicitud en litigio menciona la baja solubilidad y el problema de isomerización en medio ácido de la drospirenona (página 5 de la memoria descriptiva) y cita (página 5) una referencia del arte previo (publicación WO 98/06738) para sustentar este argumento (este sustento también es reconocido por la SIC en el párrafo citado más arriba). Esto significa que la persona medianamente versada en la materia contaba con la información necesaria y suficiente para entender el problema presente en formulaciones orales que contenían drospirenona. (4)

Sin embargo, y en vista de las observaciones elevadas por la Sra. Examinadora en el primer y segundo informe técnico emitido por la SIC, BAYER SHERING tuvo que hacer hincapié en este punto y referirse en detalle a la inestabilidad e isomerización de la drospirenona en medio ácido a fin de proporcionar una explicación completa de la esencia del invento. Asimismo, en sus respuestas a los informes técnicos emitidos por la SIC, BAYER SHERING acompañó un análisis exhaustivo de las enseñanzas del arte previo y una explicación fundada sobre el efecto inesperado y sorprendente que proporciona la composición reivindicada frente a lo divulgado en el arte previo citado por la SIC. Como lo demostré anteriormente, la presentación de este material adicional está avalado por las directrices del MAP y es de práctica usual en la Oficina Colombiana de Patentes. Por consiguiente, BAYER SHERING no puede comprender la posición de la SIC cuando declara la falta de consistencia en los argumentos señalados por el solicitante en su Recurso de Reposición, dado que todos los argumentos, datos y ejemplos suministrados por BAYER SHERING durante el proceso de examen de la solicitud, encuentran su base en la solicitud originalmente presentada y de ninguna manera constituyen una ampliación del alcance original de la solicitud. (4)

Asimismo, cabe destacar que en otras Oficinas de Patentes del mundo BAYER SHERING también ha presentado argumentos similares a los objetados por la SIC. Sin embargo, en estos países pareciera que los examinadores a cargo de la solicitud han comprendido perfectamente el tema de la inestabilidad en ácido de la drospirenona y lo han reconocido como el problema principal que pretende resolver el presente invento. (5)

Además, cabe resaltar que la SIC no mencionó con anterioridad el tema relacionado con la falta de consistencia en los argumentos del solicitante, sino solamente una vez que la solicitud ha sido denegada. Resulta inquietante que la Sra. Examinadora a cargo de la solicitud ni siquiera mencionó este tema en los dos informes técnicos previos al informe denegatorio (es decir, en el

primer y segundo informe de examen de fondo emitidos en relación con el presente caso), sabiendo que en todas sus respuestas el solicitante se refirió explícita y reiteradamente al problema de inestabilidad en medio ácido de la drospirenona. Pareciera como si el problema que pretendía resolver el invento hubiera sido claro y evidente para la Sra. Examinadora hasta el momento en que se emitió el informe que denegó la solicitud en litigio, precisamente cuando no existe más oportunidad en el trámite administrativo para controvertir tales objeciones y proporcionar las explicaciones necesarias.

4.2.4. Respecto a los documentos citados por la SIC como arte previo relevante en el presente caso, correspondientes a WO 98/04267 (D1), WO 98/04269 (D2) y Oelkers et al.: "Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralocorticoid progestogen, drospirenone, on the renin-aldosterone system, body weight, blood pressure, glucose tolerant, and lipid metabolism" (D3) y en cuando a la divulgación que realiza el estado de la técnica de combinaciones de drospirenona y etinilestradiol (ver punto 3.12.2. arriba), me permito resaltar que BAYER SHERING argumentó extensamente que si bien D1 a D3 divulgan una combinación de drospirenona (no micronizada) y etinilestradiol, éstos no proporcionan información alguna sobre cómo alcanzar una mayor efectividad empleando la misma dosis. En el caso particular de los documentos D1 y D2, BAYER SHERING manifestó que estos documentos son más bien especulativos pues no proporcionan datos experimentales que demuestren que al emplear drospirenona y etinilestradiol en las cantidades allí indicadas, se obtenga una anticoncepción oral confiable. Por consiguiente, D1 y D2 no brindan a la persona medianamente versada en la materia una información o guía útil respecto de qué dosis debe ser empleada. (6)

Es notable cómo la SIC confía ciegamente en la eficacia no demostrada de las dosis bajas de drospirenona mencionadas en los documentos D1 y D2, y desestima los datos científicamente probados que se incluyen en la solicitud en litigio y que demuestran claramente que se requiere un nivel de dosificación mínimo de drospirenona (2mg) que es mucho mayor (aproximadamente 10 veces mayor) que las dosis bajas divulgadas en D1 y D2- para lograr una actividad anticonceptiva confiable. De hecho, en el Ejemplo 5 de la solicitud en litigio se describe un estudio *in vivo* en el que se evalúan formulaciones que contienen 2 y 3 mg de drospirenona (micronizada). Los datos obtenidos en este ejemplo demuestran que la formulación de 2mg de drospirenona se encontraba en la región umbral de la inhibición de la ovulación, mientras que la formulación de 3mg tenía un efecto de inhibición de la ovulación que fue demostrable en todos los casos. (7)

Esto significa que en la solicitud en litigio se ha comprobado científicamente que no es posible lograr una anticoncepción confiable con formulaciones que contienen una cantidad menor que 2mg de drospirenona (micronizada). Los documentos D1 y D2 mencionan en forma general que

la drospirenona puede ser empleada en una dosis comprendida en el rango de 0.25 a 4 mg. Es indiscutible que ninguno de los documentos D1 y D2 contiene evidencia experimental alguna que demuestre que estas dosis proporcionan una anticoncepción confiable. Como se mencionó más arriba, D1 y D2 divulgan dosis de drospirenona que son aproximadamente 10 veces menores que la menor dosis efectiva divulgada en la solicitud en litigio. En particular, D1 y D2 enseñan al técnico en la materia que la dosis preferida de drospirenona es de 1mg (Régimen C), es decir, una dosis que representa sólo aproximadamente el 50% de la menor dosis efectiva. Así las cosas, la dosis de drospirenona descrita en D1 y D2 como la más preferida, ni siquiera alcanza para asegurar una inhibición confiable de la ovulación. Por tal motivo, cabe concluir que la información proporcionada por los documentos D1 y D2 no brinda a la persona medianamente versada en la materia información alguna respecto de la dosis real de drospirenona a emplear. (7)

Cabe señalar que el mismo documento D3 afirma que la dosis umbral de drospirenona es 2 mg (ver página 1817, columna izquierda):

"En un estudio previo se encontró que la dosis umbral de DRSP para la inhibición de la ovulación era 2mg/día (10). A fin de proporcionar un margen para el uso clínico se eligió la dosis de 3 mg de DRSP. Se seleccionaron tres dosis diferentes de EE a fin de obtener información referente al efecto de la dosis de estrógeno sobre los diversos parámetros medidos y sobre el control del ciclo"

El hecho de que el documento D3 haya sido publicado en 1995, es decir, antes de la fecha de presentación de los documentos D1 y D2, confirma la naturaleza especulativa de los documentos D1 y D2. Tal como se mencionó anteriormente, D1 y D2 divulgan una dosis de sólo 1mg de drospirenona como la dosis particularmente preferida. Esta dosis se encuentra claramente por debajo de la dosis umbral de 2mg que describe el documento D3, que es anterior a D1 y D2. (8)

En cuanto al documento D3, cabe destacar que dicho documento no describe composiciones de liberación inmediata, o bien composiciones que contienen drospirenona micronizada. Por consiguiente, partiendo de las enseñanzas del documento D3, el problema a resolver conforme al presente invento sería el de modificar la composición farmacéutica de D3 a fin de aumentar la biodisponibilidad oral de la drospirenona sensible al ácido.

En definitiva, aún cuando los documentos D1 a D3 describen la asociación de drospirenona con etinilestradiol, ninguno de ellos describe o sugiere micronizar la drospirenona con el fin de aumentar su biodisponibilidad oral, pues tal como se indica en la página 5 de la solicitud en litigio, y tal como se menciona en los escritos previos del solicitante, la drospirenona se (9)

isomeriza rápidamente en condiciones ácidas para formar un isómero inactivo. Por consiguiente, las enseñanzas de los documentos D1 a D3, ya sea en forma individual o en combinación con el documento D4⁵⁷, no habrían motivado a la persona medianamente versada en la materia- que sabía de la inestabilidad en medio ácido de la drospirenona a micronizarla, pues esta persona habría esperado que un porcentaje mayor del ingrediente activo se disolviera al hacer contacto con el fluido gástrico después de la administración oral y que, como consecuencia de ello, se formara una proporción mayor del isómero inactivo (esto se muestra y explica claramente en los experimentos *in vitro* llevados a cabo por el solicitante y presentados ante la SIC⁵⁸). (9)

La publicación de Nickisch et al., y la solicitud internacional WO 98/06738, respaldan el argumento de que la persona medianamente versada en la materia sabía perfectamente que la drospirenona se reordenaba en medio ácido (ver punto 2.4.3. arriba).

A pesar de que el solicitante ha explicado este tema claramente, tanto en sus escritos previos como durante la entrevista celebrada en la Oficina de Patentes, la SIC decide ignorar los argumentos del solicitante y el problema planteado por el presente invento, e insiste en considerar que la discusión se trata exclusivamente de si se ha reducido o modificado la dosis de drospirenona y etinilestradiol respecto de las concentraciones descritas en el arte previo a fin de obtener el mismo efecto anticonceptivo.

4.2.5. La SIC también objeta el hecho de que la solicitud en litigio no aporta pruebas experimentales en las que se refleje “una combinación sinérgica derivada de la dosis” y un efecto técnico diferente a la contracepción originada con la misma reducción de la dosis señalada por los documentos técnicos (ver punto 3.12.3. arriba).

Lo anterior es una evidencia clara de que la SIC no comprendió el concepto básico del presente invento. El solicitante nunca cuestionó la actividad anovulatoria de la drospirenona. De hecho, y tal como se explicó en el Recurso de Reposición interpuesto,⁵⁹ la drospirenona se conoce desde fines de 1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE 30 22 337. La SIC simplemente no quiere comprender que el problema planteado por el presente invento siempre fue el de incrementar la biodisponibilidad oral de la drospirenona, un (10)

⁵⁷ Ver ANEXO 13: Copia certificada y debidamente legalizada del Artículo: Hargrove et al.: “Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size”. American Journal of Obstetrics And Gynecology, Vol. 161, Pages 948-951 (1989) y su traducción oficial al español.

⁵⁸ Ver ANEXO 10: Apéndice II, Estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal (adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo II).

⁵⁹ Ver ANEXO 21: Copia simple del Recurso de Reposición presentado por BAYER SCHERING ante la SIC el 03 de abril de 2008.

compuesto que es muy poco soluble en agua y que se reordena a un isómero inactivo en el medio ácido del estómago.

El primer párrafo de la sección titulada "Descripción Detallada de la Invención" de la solicitud en litigio (página 5 de la memoria descriptiva) se refiere a este tema. En el párrafo siguiente se explica la solución al problema planteado por el invento (es decir, la solución de proveer la drospirenona en forma micronizada o en otra forma que permita la liberación inmediata de la drospirenona). Además, todos los ejemplos de la memoria descriptiva se llevaron a cabo con drospirenona micronizada y respaldan el efecto ventajoso que reivindica el solicitante. Tal como se mencionó más arriba, ninguno de los documentos del arte previo citados por la SIC abordan este problema. (10)

4.2.6. Asimismo, es preciso destacar que el solicitante nunca cuestionó el hecho de que la micronización de **fármacos estables en medio ácido**, tales como la progesterona (tal como se explica en la publicación de Hargrove et al. (D4)), produjera un efecto positivo en la biodisponibilidad de dichos fármacos (ver punto 3.12.4. arriba).

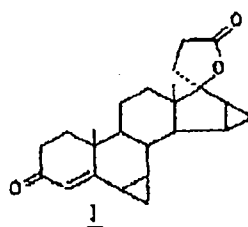
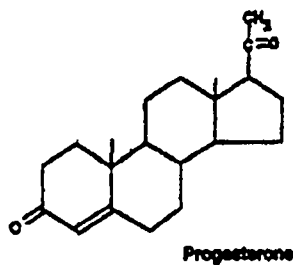
Sin embargo, ninguno de los documentos del arte previo contempla la aplicación de la técnica de micronización a una progestina inestable en medio ácido tal como la drospirenona, la cual debe ser administrada como anticonceptivo oral en dosis muy bajas. Por consiguiente, lo que debe analizar la SIC es si la persona medianamente versada en el arte, con base en sus conocimientos generales y a las enseñanzas del arte previo, habría micronizado la drospirenona con la expectativa de incrementar la biodisponibilidad oral del fármaco. (11)

Respecto del documento D4 (Hargrove et al.), el solicitante presentó ante la SIC una explicación clara de las diferencias esenciales entre la progesterona y la drospirenona en lo que se refiere a la estabilidad en medio ácido y a la vía metabólica, destacando que se deben resolver diferentes problemas para cada fármaco con el fin de alcanzar una biodisponibilidad más alta, en particular teniendo en cuenta que la progesterona es perfectamente estable en condiciones ácidas tales como las que predominan en el estómago.⁶⁰

Sin embargo, a partir de los argumentos de la SIC se desprende que ésta ignora completamente la sensibilidad al ácido de la drospirenona y **considera erróneamente que lo que es bueno para un fármaco estable al ácido también debe ser bueno para un fármaco que es inestable en las condiciones ácidas que imperan en el estómago.**

⁶⁰ Ver ANEXO 21: Copia simple del Recurso de Reposición presentado por BAYER SCHERING ante la SIC el 03 de abril de 2008.

Tal como se explicó en el Recurso de Reposición interpuesto, D4 se refiere a la influencia del vehículo y del tamaño de partícula sobre la absorción oral de la progesterona. En particular, D4 enseña que la micronización de la progesterona produce un aumento en la biodisponibilidad oral de este fármaco. La SIC sostiene que en vista de los resultados positivos obtenidos para la progesterona (un análogo terapéutico de la drospirenona) resultaría obvio micronizar la drospirenona. Sin embargo, la SIC no tiene en cuenta las diferencias esenciales entre la estructura de la progesterona y la estructura de la drospirenona:



Drospirenona

Más precisamente, y tal como se puede observar a partir de las fórmulas indicadas, la progesterona no es una lactona y no contiene el grupo característico 15 β ,16 β -metileno que es el que marca la tendencia pronunciada de la drospirenona a isomerizarse en condiciones ácidas (como se expresa en la publicación de Nickisch⁶¹). De nuevo, la presencia del grupo 15 β ,16 β -metileno en la molécula de la drospirenona es un requisito para la transformación catalizada por ácidos de la drospirenona en un isómero terapéuticamente inactivo.

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

12

En atención a lo expuesto, cabe concluir que la progesterona y la drospirenona son completamente diferentes en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido. Así, la persona medianamente versada en la materia no se habría basado en las enseñanzas del documento D4 para resolver el problema referente a evitar la pérdida de drospirenona disuelta y terapéuticamente activa en un medio ácido a fin de obtener una biodisponibilidad alta de este

⁶¹ Ver ANEXO 8: Copia certificada y debidamente legalizada del artículo: Nickisch K, Bittler D, Laurent H and Wiechert, "Saure Katalysierte Umlagerungen von 15 β -16 β -methyl-17 α -carbolacton-derivaten". Tetrahedron Letters, Vol. 27, No. 45, Pages 5463-5466, 1986, y su traducción oficial al español.

fármaco. Existen diversos factores, tales como la estabilidad química y/o metabólica del fármaco, que determinan si un fármaco en particular tiene una biodisponibilidad alta o baja cuando es administrado por vía oral.

D4 explica que durante mucho tiempo se había considerado que la administración oral de la progesterona era poco práctica debido a su baja absorción y corta vida media biológica (ver resumen). D4 también explica que la baja biodisponibilidad de la progesterona se debe a la degradación metabólica en el intestino y al alto clearance hepático. En particular, en la página 950, tercer párrafo de la columna derecha D4⁶² enseña:

"Las moléculas lipófilas se absorben desde el tracto intestinal y se transportan hacia la circulación general por medio de diversos mecanismos

...

Evitando la evacuación prehepática extensiva de la progesterona a través de la absorción dentro de la circulación portal se debería aumentar la biodisponibilidad de la progesterona oral."

Esto también se explica en la publicación de Kincl et al.⁶³, en cuya página 84, último párrafo de la columna izquierda, se expresa lo siguiente:

"La efectividad de las hormonas esteroideas naturales administradas por vía oral está limitada por diversos factores. Se sabe que su vida biológica media es de sólo algunos minutos debido a la gran velocidad de evacuación e inactivación enzimática en el hígado. Además, existen otros parámetros que pueden disminuir la absorción intestinal. Nienstedt y Hartiala [7] han demostrado que la progesterona se metaboliza en el intestino delgado y que existe una recirculación enterohepática considerable de los metabolitos de la progesterona [8]."

Por consiguiente, el problema a resolver respecto de la progesterona es la baja absorción debida a la degradación metabólica en el intestino y a la evacuación hepática alta. Tal como se desprende de los párrafos citados, la destrucción de la progesterona terapéuticamente activa se produce en el intestino, mientras que la destrucción (dependiente de las condiciones ácidas) de la drospirenona se produce en el fluido gástrico (estómago), es decir, mucho antes de entrar en el

13

⁶² Ver ANEXO 13: Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación Hargrove et al.: "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size". American Journal Of Obstetrics And Gynecology, Vol. 161, Pages 948-951 (1989), y su traducción oficial al español.

⁶³ ANEXO 24. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación de Kincl F., Ciaccio L., y Benagio G., "Increasing Oral Bioavailability of Progesterone by Formulation". Journal of Steroid Biochemistry, Vol. 9, Pages 83-84 (1978).

intestino delgado. Por ende, el problema resuelto en D4 es muy distinto del problema que pretendieron resolver los presentes inventores, teniendo en cuenta que el problema principal de la drospirenona es que se transforma en un isómero inactivo en el estómago. Así, la inactivación de la drospirenona ocurre antes de que el fármaco 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 para cada fármaco a los fines de alcanzar una biodisponibilidad más alta. Ciertamente, D4 no enseña cómo eludir la inactivación catalizada por ácido de la drospirenona. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia habría sabido que la solución empleada para aumentar la biodisponibilidad de la progesterona no puede ser trasladada directamente a la drospirenona.

En conclusión, el documento D4 enseña que la biodisponibilidad oral de la progesterona puede ser incrementada a través de la micronización. Sin embargo, la progesterona es perfectamente estable en medio ácido. D4 no brinda información alguna respecto de qué pasaría si se microniza una progestina que es inestable en el medio ácido del estómago. Por consiguiente, el documento D4 no habría motivado a la persona medianamente versada en la materia, que sabe de la inestabilidad de la drospirenona en medio ácido, a proporcionar la composición de drospirenona micronizada del presente invento. Por el contrario, al micronizar la drospirenona la persona medianamente versada en la materia esperaría la desactivación catalizada por ácidos de la drospirenona y, por consiguiente, una disminución de su biodisponibilidad oral.

Asimismo, cabe destacar que la SIC ignoró completamente las advertencias de Bauer y Aulton respecto de la miconización de fármacos sensibles al ácido (este tema fue ampliamente discutido en el Recurso de Reposición interpuesto). En la página 205 del libro de Bauer y colaboradores⁶⁴ se describe, a modo de regla general, que no es deseable una disolución demasiado rápida de los compuestos que no son estables en las condiciones (ácidas) que imperan en el estómago, pues esta situación conduce, en la mayoría de los casos, a una disminución de la biodisponibilidad. Bauer y colaboradores explican esta característica de la siguiente manera:

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

⁶⁴ Ver ANEXO 16: Copia certificada y debidamente legalizada de Bauer, Frömmling and Führer; "Pharmazeutische Technologie" (Tecnología Farmacéutica), 4ª edición 1993, página 205.

En el libro de Aulton (presentado junto con el escrito Recurso de Reposición interpuesto)⁶⁵, hay una sección en la página 156, columna izquierda, titulada "Tamaño de partícula" ("Particle size") que explica el siguiente principio general:

"Por consiguiente, es probable que la reducción del tamaño de partícula conduzca a una biodisponibilidad aumentada siempre que la absorción del fármaco esté limitada por la velocidad de disolución"

Sin embargo, en la página 156, columna derecha, de dicho texto, Aulton se refiere específicamente al caso de fármacos sensibles en medio ácido:

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

En vista de lo anterior cabe concluir que si bien la micronización era una herramienta disponible (por ejemplo, a partir de D4), para el técnico versado en la materia a la fecha de prioridad de la patente cuestionada, la persona medianamente versada en la materia, que a partir de las enseñanzas de Nickisch et al. y de la solicitud internacional WO 98/06738 sabía que la drospirenona se transforma fácilmente en un isómero terapéuticamente inactivo en las condiciones ácidas que imperan en el estómago, no habría considerado que la micronización fuera una técnica apropiada para el caso de la drospirenona. Esto es exactamente lo que manifestó la División Europea de Oposiciones en su decisión (véase la página 4, líneas 20 a 23) de rechazar la oposición presentada en contra de la patente europea EP1214076B1⁶⁶, equivalente a la solicitud colombiana No 00-065.489:

14

⁶⁵ ANEXO 25. Copia certificada y debidamente legalizada de Aulton, "Farmacia: Ciencia del Diseño de Formas de Dosificación" ("Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"), Capítulo 1 (El diseño de Formas de Dosificación) y Capítulo 9 (Factores que influyen la biodisponibilidad: factores que influyen sobre la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal), junto con la traducción oficial al español de las partes relevantes.

⁶⁶ Ver ANEXO 19: Copia certificada y debidamente legalizada de la Decisión de la División Europea de Oposiciones sobre el rechazo de una oposición en contra de la patente EP-B-1214076.

"La micronización es una herramienta accesible para el técnico versado en el área de la farmacología, pero su éxito depende ampliamente de la situación específica y, en particular, del ingrediente activo específico"

La situación análoga que se describe a continuación permite explicar claramente este concepto. La esterilización por autoclave es un método muy conocido para matar microbios, logrando así la esterilización del producto. Sin embargo, una persona medianamente versada en la materia **jamás** consideraría esterilizar por autoclave productos u objetos que son **lábil** al calor, pues tal producto u objeto sería destruido. Por lo tanto, si bien la esterilización por autoclave es **universalmente** conocida como una herramienta muy efectiva para obtener objetos estériles, este método (general) sólo puede ser aplicado si el objeto a ser esterilizado cumple con ciertos requisitos. Análogamente, la micronización puede ser considerada como una herramienta general para aumentar la velocidad de disolución de un fármaco en el estómago y así producir un aumento de su biodisponibilidad. Sin embargo, si el fármaco no es estable en el estómago, la persona medianamente versada en la materia juzgaría a esta herramienta (general) como inaplicable al fármaco en cuestión.

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

4.2.7. La SIC se equivoca abiertamente al afirmar que en el proceso de micronización, la diferencia en el caso de la drospirenona es que la formación de isómeros en medio ácido **dificulta la disolución del agente y reducen de manera considerable su solubilidad y tránsito** a través de la barrera gastrointestinal (Ver punto 3.12.5. arriba).

Estos argumentos demuestran el conocimiento incompleto de la SIC respecto del proceso de isomerización de la drospirenona. En primer lugar, la SIC debe comprender que la drospirenona, para poder ser isomerizada, **debe disolverse primero en los fluidos gástricos**. Por consiguiente, y contrariamente a lo declarado erróneamente por la SIC, la isomerización **no** reduce la solubilidad de la drospirenona. La SIC debería citar la fuente en la cual se basó para llegar a las conclusiones erróneas que expone.

Similarmente, la SIC debería indicar qué documento del arte previo menciona que el primer paso para resolver el problema de la inestabilidad en medio ácido de la drospirenona fue la aplicación de la técnica del recubrimiento entérico. De hecho, la SIC no cita **ningún documento** del arte previo

que aborde el problema de cómo resolver la inestabilidad en medio ácido de la drospirenona, cuando ésta es administrada oralmente.

Es evidente que la SIC está usando el camino de la invención divulgada en la solicitud en litigio, tal como se discutió durante el proceso judicial en los Estados Unidos, para desestimar la patentabilidad de la misma. La SIC no aparta lo que aprendió de los presentes inventores de lo que el arte previo le habría enseñado a la persona medianamente versada en la materia al momento de presentar la solicitud en litigio. Por consiguiente, la SIC está realizando un análisis ex post-facto (hindsight) inadmisibles, es decir, está utilizando el beneficio de la comprensión "a posteriori" y el trayecto de la invención para analizar y desestimar el mérito inventivo de la solicitud en litigio. (15)

4.2.8. La SIC se equivoca al relacionar la micronización y la labilidad en medio ácido con la solubilidad de la drospirenona, y argumenta que la reducción del tamaño de partícula conduciría a un aumento de la solubilidad del agente activo pues asegura un tiempo de contacto menor con el pH del estómago (ver punto 3.12.6. arriba).

Estos argumentos carecen totalmente de sentido. En primer lugar, cabe destacar que la solubilidad de la drospirenona no se modifica con la micronización. La solubilidad de la drospirenona tiene un valor determinado y depende principalmente de la temperatura. La micronización, en cambio, influye marcadamente sobre la **velocidad** con la cual se disuelve el fármaco, es decir, la drospirenona micronizada se disuelve más rápido que la drospirenona no micronizada, pero esto no modifica la **cantidad de drospirenona** que entra en solución a la temperatura dada. Además, y tal como se mencionó más arriba, la labilidad en medio ácido de la drospirenona no tiene efecto alguno sobre su solubilidad en medio ácido, pero sí afecta la inactivación del fármaco a través de la isomerización. (16)

Tal como se desprende del análisis equivocado de la SIC, ésta se basa en el dato de que el 21% de la drospirenona se isomeriza en los fluidos gástricos después de 10 minutos para afirmar, sin base científica alguna, que era razonable pensar que el 79% restante de drospirenona se liberaría inmediatamente en el intestino delgado antes de isomerizarse. En primer lugar, cabe resaltar que la SIC no ofrece ninguna evidencia científica que respalde este argumento. En segundo lugar, es preciso destacar que en su análisis la SIC no ha tenido en cuenta el tiempo de evacuación gástrica del estómago. (17)

Como es de conocimiento general, y tal como lo explica Aulton en su libro de texto (página 146, columna derecha),⁶⁷ el tiempo promedio de evacuación gástrica es, por lo general, de aproximadamente 90 minutos:

"... mientras que las formas de dosificación que se desintegran en subunidades pequeñas (por ejemplo gránulos, pellets) son evacuadas del estómago en forma gradual, lo cual implica un tiempo promedio de 1.5 hs (Bechgaard and Christensen, 1982)."

Asimismo cabe recordar que el intestino delgado es el sitio principal de absorción de un fármaco. Esta información es de conocimiento general y lo describe, por ejemplo, Aulton (página 138, columna izquierda):

"El intestino delgado es el sitio de absorción de fármacos más importante del tracto gastrointestinal. La propiedad anatómica más destacada del intestino delgado es el área superficial epitelial extremadamente grande a través de la cual puede suceder la absorción."

Esto mismo se reitera en la página 144, columna derecha:

"En consecuencia, el intestino delgado es la región de máxima absorción para la mayoría de los fármacos..."

Considerando que la cantidad de drospirenona absorbida en el estómago es muy pequeña, y recordando que, por lo general, el fármaco permanece en el estómago durante aproximadamente 1.5 horas antes de ingresar al intestino delgado que es el sitio principal de absorción (tal como lo indica Aulton en la página 138 de su libro), se llega a la conclusión de que una parte importante de drospirenona disuelta, que tiene una vida media en el estómago de 30 minutos, se isomerizaría antes de ser absorbida.

17

En lo que respecta a los ensayos *in vitro* proporcionados por BAYER SHERING a fin de respaldar el mérito inventivo,⁶⁸ cabe destacar que la SIC ha ignorado convenientemente los datos y las explicaciones relacionadas. El documento correspondiente a los ensayos *in vitro*

18

⁶⁷ Ver ANEXO 25: Copia certificada y debidamente legalizada de Aulton, "Farmacia: Ciencia del Diseño de Formas de Dosificación" ("Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"), Capítulo 1 (El diseño de Formas de Dosificación) y Capítulo 9 (Factores que influyen la biodisponibilidad: factores que influyen sobre la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal) junto con la traducción oficial al español de las partes relevantes.

⁶⁸ Ver ANEXO 10: Apéndice II: Estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal (adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo II).

859

proporcionados contiene información sobre ensayos de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirona micronizada y no micronizada empleando condiciones de ensayo que simulan las condiciones en el tracto gastrointestinal. Estos ensayos *in vitro* llevados a cabo por BAYER SCHERING, en donde el anticonceptivo oral se mantiene a pH 1 durante 1.5 horas (considerando que, según Aulton, es razonable asumir un tiempo promedio de evacuación gástrica de aproximadamente 1.5 horas), constituyen un modelo muy realista. Por consiguiente, los comentarios de la SIC carecen totalmente de sustento científico. Con base en la información proporcionada por los ensayos *in vitro*, a los conocimientos generales en el campo técnico y a las enseñanzas del arte previo, BAYER SCHERING ha demostrado que la persona medianamente versada en la materia no habría estado motivada a desarrollar una composición anticonceptiva oral que contenga drospirona en forma micronizada, pues habría considerado que la administración oral de drospirona micronizada conduciría a una menor biodisponibilidad de este fármaco, en comparación con la administración de drospirona no micronizada.

18

Asimismo, las condiciones empleadas en el estudio *in vitro* proporcionado por BAYER SCHERING están totalmente justificadas, toda vez que se considera que los anticonceptivos orales deben tener una efectividad mayor que el 99% y se administran con una fórmula "de talla única", es decir, la dosis no puede personalizarse de forma individual para cada mujer. Evidentemente, la pérdida incluso de cantidades muy pequeñas debido a la isomerización de drospirona conducirá a una pérdida de biodisponibilidad que, a su vez, producirá embarazos no deseados, es decir, la efectividad del anticonceptivo se volverá inaceptablemente baja.

4.2.9. Es preciso destacar también que las afirmaciones de la SIC en el sentido de que el fenómeno ocurrido es que la difusión pasiva de la drospirona micronizada ocurre en un lapso menor que el proceso de isomerización (ver punto 3.12.7. arriba), no está respaldado con datos científicos que demuestren que la micronización produciría el efecto descrito por la SIC en un fármaco lábil en medio ácido tal como la drospirona.

19

Tal como se explicó más arriba, la micronización sólo fue realizada y probada en **progestinas estables en medio ácido**. Nuevamente, la SIC ignora completamente la inestabilidad en ácidos de la drospirona y desatiende las advertencias de Bauer y Aulton respecto de micronizar fármacos sensibles al ácido (tal como se explicó anteriormente).

Cabe resaltar que la opinión de la SIC está distorsionada por un razonamiento ex-post facto inadmisibles. La SIC debe basar completamente sus argumentos en el arte previo, sin dejarse influenciar por las enseñanzas del invento. La SIC debería haber analizado si con base en las enseñanzas del arte previo la persona medianamente versada en la materia habría estado motivada a moverse en la dirección del presente invento al momento de la fecha de prioridad de

la solicitud en litigio. De esta manera, la SIC habría comprendido que, en realidad, el arte previo "se aleja" del presente invento.

Se dice que el arte previo "se aleja" (en inglés "teach away") de una invención cuando sus enseñanzas inducen a la persona medianamente versada en la materia a tomar una dirección divergente respecto del camino tomado por la invención. De hecho, los libros de texto (Aulton y Bauer) enseñan que la micronización de fármacos inestables en condiciones ácidas tales como las que imperan en el estómago puede acelerar la degradación inducida por ácidos de estos fármacos. La SIC en ningún momento analiza la advertencia explícita del arte previo respecto de evitar la disolución en el estómago de un fármaco micronizado que es sensible al ácido. Por el contrario, la SIC no tiene en cuenta el conocimiento existente relativo a la drospirenona y a su inestabilidad en medio ácido, ignora lo establecido en los libros de texto y sostiene que habría sido obvio para la persona medianamente versada en la materia intentar un experimento (micronización) que ella pensaba que iba a fracasar. Esto simplemente no tiene sentido.

Repeat.

4.2.10. Finalmente, BAYER SCHERING considera preciso destacar que en su Resolución final, la SIC utiliza la información presentada en el fallo de nulidad emitido por la Corte de Distrito de los Estados Unidos para el Distrito de Nueva Jersey invalidando la patente estadounidense correspondiente US 6,787,531, que es equivalente a la solicitud colombiana No. 00-65489 (ver punto 3.12.8. arriba).

La SIC también cita el fallo del Tribunal de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos (Corte de Circuito) y los artículos de Krause I y II, pero no analiza estos documentos en detalle. Cabe destacar que todos estos documentos no fueron discutidos por la SIC en sus informes previos y se citan por primera vez en esta etapa final del proceso, cuando todas las instancias administrativas han sido agotadas y a BAYER SCHERING no le queda otra posibilidad para defender su invento que presentar una Demanda de Nulidad y Restablecimiento del Derecho ante el Consejo de Estado. *

Demás está decir que la SIC ha sido muy injusta en su proceder, pues utilizó esta nueva información en contra de la solicitud sin brindarle a BAYER SCHERING la posibilidad justa de presentar sus argumentos respecto de este material considerado relevante por la SIC antes de que la denegatoria de su solicitud fuera confirmada de manera irreversible. Este proceder de la SIC es totalmente tendencioso en contra de BAYER SCHERING. Consideramos que la buena fe, lealtad, presunción de verdad, legalidad objetiva e imparcialidad, constituyen los principios básicos del procedimiento administrativo y confiamos en que este Tribunal velará por garantizar tales principios y procederá dentro de las reglas del debido proceso.

20.

Asimismo, BAYER SCHERING opina que la SIC se equivocó al adoptar la postura de los jueces estadounidenses y apoyar sus decisiones, siendo que el fallo en Estados Unidos no es en absoluto obligatorio para el caso que nos ocupa y, en nuestro sentir, es equivocado.

Respecto del análisis del mérito inventivo, cabe destacar que el fundamento expresado por la Corte de Circuito (compuesta por tres jueces, de los cuales dos fallaron en un sentido, mientras que el juez restante, la juez Newman, falló en sentido contrario) y también por la Corte de Distrito (formada por un único juez) de los Estados Unidos choca casi frontalmente con los principios subyacentes a la práctica aplicada en los países latinoamericanos y en la EPO (Oficina Europea de Patentes), que se expresa en principios tales como el planteamiento "problema-solución" y el planteamiento "could/would" (¿podría hacerlo?/¿lo haría?), siendo ambos planteamientos de gran relevancia para la presente demanda.

En consecuencia, se advierte respetuosamente a la SIC y al Honorable Consejo de Estado que se debe tener extremo cuidado al aplicar a las presentes actuaciones los razonamientos expresados en el fallo de la Corte de Distrito y la Corte de Circuito de los Estados Unidos. En tal sentido, es preciso destacar que los jueces que emitieron el voto mayoritario de la Corte de Circuito y el juez de la Corte de Distrito cometieron un error de derecho porque su conclusión sobre la falta de actividad inventiva se basa en una aplicación errónea de la doctrina de "lo obvio de intentar" del caso KSR. Al respecto, en el caso KSR (*KSR Int'l Co. v. Teleflex Inc.*, 127 S. Ct. 1727, 1739 (2007)) se establece lo siguiente:

*"Cuando existe una necesidad de diseño o una presión del mercado para resolver un problema y existe una cantidad finita de **soluciones predecibles identificadas**, una persona normalmente versada en la materia tiene razones suficientes para buscar las opciones conocidas dentro de su habilidad técnica. Si esto conduce al **éxito previsto**, no es el resultado de la innovación sino de la experiencia y el sentido común"* (el resaltado es nuestro).

En este caso, sin embargo, estos Jueces nunca verificaron que Barr hubiera probado con base en evidencia clara y convincente que una persona medianamente versada en la materia supiera en el momento en el que el inventor reivindicó la formulación, que la misma era una solución predecible al problema de la sensibilidad a los ácidos de la drospirenona micronizada. Por el contrario, estos Jueces concluyeron que una persona medianamente versada en el arte **comenzaría** el proceso de formulación experimentando en seres humanos con diversas formulaciones que incluían la formulación reivindicada, aún cuando dicha persona medianamente versada en el arte no pudiera predecir su éxito. Sin embargo, la experimentación

Obviousness: 69IP.

sin una expectativa razonable de éxito no es una solución predecible. Por lo tanto, tanto la Corte de Distrito como el panel mayoritario de la Corte de Circuito de los Estados Unidos cometieron un error jurídico al cambiar el requisito de "soluciones predecibles" por el concepto de "obvio de intentar" sin una expectativa razonable de éxito con base en las divulgaciones del arte previo. Ambos tribunales también se dejaron llevar por la comprensión "a posteriori" y usaron el trayecto de la invención para socavar la validez de la patente estadounidense. No apartaron lo que habían aprendido del inventor de lo que el arte previo hubiera transmitido a la persona medianamente versada en el arte.

(21)

Además, tanto el panel mayoritario de la Corte de Circuito como el juez de la Corte de Distrito se equivocaron al no tener en cuenta diferencias objetivas entre el arte previo y la invención reivindicada. Tampoco tuvieron en cuenta que el arte previo divulgaba una enseñanza contraria a la de la invención. En efecto, en los libros de textos del arte previo (Aulton y Bayer) en los cuales ambas partes se apoyan, se advierte contra el enfoque de formulación que los inventores en última instancia adoptaron y patentaron. Esta opinión también es compartida por la Juez de Circuito disidente, juez Newman, un miembro del Tribunal de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos con una importante formación científica, que afirma lo siguiente⁶⁹:

"Con todo respeto hacia mis colegas, no comparto su opinión de que hubiera sido evidente hacer lo que era indiscutiblemente no evidente para los científicos especializados en formulación cuya tarea era formular el conocido producto drospirenona. La evidencia indicaba, sin contradicción alguna, que era un hecho conocido que la drospirenona micronizada se degradaba rápidamente con la acidez del estómago. La evidencia indicaba, sin cuestionamiento alguno, que los científicos de Bayer que trabajaban en este campo creían que el producto requería un recubrimiento entérico para impedir la degradación en el estómago al ser ingerido como anticonceptivo oral. Sin embargo mis colegas, empleando su propia experiencia, sostienen que como los científicos que trabajaban en este campo resultaron estar equivocados, resultaba obvio que no era necesario tomar medidas para impedir la degradación ácida. El tribunal no toma en consideración el testimonio de los propios científicos, no tiene en cuenta el conocimiento existente relativo a este producto y su inestabilidad en medio ácido, ignora lo establecido en los libros de texto, y establece que este proceso improbable debería haber sido intentado. Esto no es lo que establece la ley sobre "obviedad".

⁶⁹ ANEXO 26. Copia certificada y debidamente legalizada del fallo de la Corte de Apelaciones del Circuito Federal de los EE.UU, traducción oficial al español y Curriculum certificados de los jueces que emitieron dicho fallo, junto con su traducción al español.

"El parámetro legal consiste en determinar si la invención hubiera sido evidente para las personas normalmente versadas en el arte en el momento de la invención, no si es algo suficientemente simple como para que parezca obvio para los jueces a posteriori de que el descubrimiento ha sido efectivamente realizado, en contradicción con años de convencimiento en contrario entre los científicos encargados del proyecto. En el momento en el que los científicos de Bayer estaban intentando formular la drospirenona como anticonceptivo oral, los libros de texto establecían que la micronización de productos sensibles al ácido aceleraría su degradación inducida por ácidos. Véase, por ejemplo, el libro "Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas" de Aulton (en el que se recomienda no micronizar fármacos sensibles a los ácidos porque esto reduce su biodisponibilidad). Mis colegas critican a estos especialistas, y establecen que de todas formas era obvio que se realizaran experimentos aunque ellos pensarán que no funcionarían. El tribunal establece que los científicos deberían haber "intentado" lo que ellos creían que iba a fracasar, y que cuando finalmente intentaron esta formulación poco posible, y la misma tuvo éxito, era obvio que lo hubieran hecho...".

"...El criterio de obviedad requiere que el objeto haya sido evidente para personas con conocimientos normales en el campo de la invención. La ley no considera como "obvios de intentar" experimentos que contradigan el conocimiento convencional y que no aparenten tener posibilidades razonables de éxito. La evidencia en este caso es una mejor medida de la obviedad que la ciencia a posteriori de los jueces, ya que los científicos que finalmente hicieron este descubrimiento testificaron, sin cuestionamiento en contrario, que no creían que un producto micronizado no recubierto cumpliría con los criterios de eficacia anticonceptiva requeridos. El Tribunal del caso KSR International Co. v. Teleflex Inc. 550 US 398 (2007) explicó que la norma de "lo obvio de intentar" se aplicaba si había "una expectativa razonable de éxito" en ese momento. Es indiscutible que no había tal expectativa y que no había expectativas razonables de que la drospirenona micronizada sin recubrir tendría una eficacia de 99+% como anticonceptivo oral al ingerirse en el estómago ácido, cuando se sabía que se degradaba rápidamente en ácido.

(22)

(22)

El Tribunal de Primera Instancia (Corte de Distrito) estableció que la micronización era una opción "viable", y a pesar de que el éxito era "incierto", era "obvio intentar" la invención. Sin embargo, la "viabilidad" no constituye la norma. "Viabilidad" implica que el experimento puede o no tener éxito. La ley no exige conjeturas o golpes de suerte, sino un grado razonable de previsibilidad de éxito. Mis colegas se apartan de la norma legal, al establecer que las personas normalmente versadas en el arte habrían realizado experimentos que creían que iban a fracasar. No hay enseñanza alguna en el arte previo que indique una posibilidad de éxito en la ingesta de drospirenona micronizada sin recubrimiento entérico; lo que se indica es la posibilidad de un fracaso."

Como comentario adicional deseamos referirnos al escrito *amicus curiae* presentado por la American Intellectual Property Law Association (AIPLA)⁷⁰. Este escrito fue presentado el 4 de septiembre de 2009 y no apoya a ninguna de las partes. En el mismo, la AIPLA se refiere al análisis de "lo obvio de intentar" efectuado por el panel mayoritario de la Corte de Circuito y concluye que la decisión del panel no concuerda con lo establecido en el fallo KSR. El análisis del panel mayoritario identifica una "cantidad finita de soluciones identificadas" (con o sin micronización, con o sin protección), pero no se refiere directamente al hecho de que los resultados de intentar la alternativa patentada habrían sido predecibles. El fallo KSR requiere que se establezca que la persona medianamente versada en la materia tenía una buena razón para elegir esa opción. Si la opción no es predecible, no es obvio que se la intente. La AIPLA por lo tanto respetuosamente solicita al Tribunal que aclare la decisión del panel y confirme que, para que resulte evidente en virtud del fallo KSR, la opción seleccionada debe ser más que una "opción viable" – debe ser una opción predecible.

23

El solicitante también quiere hacer referencia a la Resolución emitida por la División Europea de Oposiciones con respecto a la Patente Europea EP1257280B1, también relacionada con composiciones que contienen **drospirenona micronizada combinada con un estrógeno** (distinto del etinilestradiol). La patente EP1257280B1 resuelve exactamente el mismo problema que la patente anulada US 6,787,531, y que la solicitud colombiana cuestionada No. 00-065,489, es decir, el problema de aumentar la biodisponibilidad de la drospirenona cuando es administrada por vía oral. El problema a solucionar y su solución (si era obvia o no la micronización de la drospirenona) eran idénticos a los de este caso. **En este contexto es importante destacar que la mayoría de los documentos citados durante el proceso de examen de la solicitud colombiana en litigio, incluyendo la Decisión de la Corte de Distrito**

⁷⁰ ANEXO 27. Copia certificada y debidamente legalizada del escrito *Amicus Curiae* de AIPLA en el caso Bayer AG c/ Barr Laboratories, Inc, y su traducción oficial al español, y su traducción oficial al español.

- EP1598069⁷⁶, que protege la pulverización de drospirenona sobre la superficie de partículas de vehículo inerte

4.2.11. Finalmente, el solicitante quiere hacer un breve comentario respecto de los estudios de Krause.^{77,78,79} Al respecto, cabe destacar que la SIC no analizó en profundidad estos documentos, sino que solamente se limitó a citar los documentos de Krause I y II en el último párrafo de la página 18 de su Resolución final como documentos que podrían afectar el mérito inventivo de la solicitud en litigio, sin siquiera hacer referencia a los párrafos de estos artículos que considera relevantes para el caso que nos ocupa y sin justificar su postura con argumentos fundados. Sin embargo, el solicitante considera relevante señalar que los artículos de Krause I-III se refieren a **un compuesto diferente** del empleado en el presente invento, pues estas referencias de Krause se refieren a la **espirorenona**, mientras que el presente invento se refiere a la **drospirenona**. Estos son dos compuestos diferentes con **regímenes de dosificación y efectos farmacológicos muy diferentes**. Las dosificaciones de espirorenona investigadas en los artículos de Krause son 2.5 a 20 veces más altas que las dosis reivindicadas de drospirenona, y la espirorenona no es una progestina (es decir, no tiene actividad hormonal y, por consiguiente, no puede ser empleada como anticonceptivo). Además, los artículos de Krause sólo investigan con la espirorenona y, en particular, investiga la absorción gastrointestinal de este fármaco **en forma no micronizada**. Por consiguiente, estas referencias no le proporcionan a la persona medianamente versada en la materia información útil alguna respecto de la drospirenona, y menos aún respecto de la drospirenona en forma micronizada.

24

4.2.12. En resumen, antes de la fecha de prioridad de la solicitud colombiana en litigio existían varios obstáculos que debían ser superados por la persona medianamente versada en la materia a fin de arribar al presente invento. Además, la persona medianamente versada en la materia tendría que haber ignorado completamente algunas advertencias **claras** del arte previo respecto de la idea de proporcionar la drospirenona en forma micronizada:

- Ningún documento del arte previo sugería el uso de drospirenona en forma micronizada o en alguna otra forma de liberación inmediata.

⁷⁶ ANEXO 31. Copia certificada y debidamente legalizada de la patente EP1598069 y traducción oficial al español

⁷⁷ ANEXO 32. Copia certificada y debidamente legalizada del artículo Krause W. y Jacobs U., "Determination of plasma levels of spirorenone, a new aldosterone antagonist, and one of its metabolites by high-performance liquid chromatography". Journal of Chromatography, Biometrical Applications, Vol. 230, Pages 37-45 (11 January 1982).

⁷⁸ ANEXO 33. Copia certificada y debidamente legalizada del artículo: Krause W. y Kühne G. "Isolation and Identification of spirorenone metabolites from the Money (*Macaca fascicularis*)". Steroids, Vol. 40, Pages 81-90. July 1982.

⁷⁹ ANEXO 34. Copia certificada y debidamente legalizada del artículo: Krause W., Sack Ch. y Seifert W. "Pharmacokinetics of the New Aldosterone Antagonist, Spirorenone, in Healthy Volunteers After Single and Repeated Daily Doses". European Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 25, Pages 231-236 (1983)

- La micronización como herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral de hormonas esteroideas sólo había sido descripta para hormonas **estables en medio ácido** tales como, por ejemplo, la progesterona.
- Existen dos documentos del arte previo (Nickisch et al. y WO 98/06738) que afirman claramente que **la drospirenona es lábil en medio ácido** y se convierte fácilmente en su isómero terapéuticamente inactivo en condiciones ácidas, tales como las que imperan en el estómago.
- La persona medianamente versada en la materia sabía que una forma de dosificación oral no puede evitar su exposición al ácido clorhídrico, pues un fármaco administrado por vía oral debe pasar a través del estómago y residir allí durante un período determinado. Además, la persona medianamente versada en la materia habría sabido a partir del libro de Aulton que el tiempo promedio de residencia en el estómago es de aproximadamente 1.5 horas.
- La persona medianamente versada en la materia habría esperado que la drospirenona micronizada se disuelva significativamente más rápido que la drospirenona no micronizada.
- La persona medianamente versada en la materia habría recurrido a sus **conocimientos generales** (tales como los que se indican en el libro de Bauer et al. y en el libro de editado por Aulton) y habría entendido que la disolución rápida de fármacos lábiles en medio ácido administrados por vía oral es problemática y conduce a una biodisponibilidad disminuida. (*)
- Si a pesar de conocer la labilidad de la drospirenona en medio ácido y de las advertencias de Bauer et al. y Aulton respecto de incluir compuestos lábiles en medio ácido en formulaciones orales de liberación inmediata, la persona medianamente versada en la materia aún se hubiera sentido motivado (hecho que niega el solicitante) a experimentar con la drospirenona micronizada, habría llevado a cabo, tal como se indica en el libro "Pharmaceutical Science" de Remington, experimentos pre-clínicos entre los que se incluyen los ensayos de disolución *in vitro*.
generalización
↓
pero no reconoce la generalización sobre micronización
- Al llevar a cabo ensayos de disolución *in vitro* que simulan las condiciones de pH y los tiempos de residencia en el estómago y el intestino delgado, la persona medianamente versada en la materia habría entendido claramente que es de esperar que el uso de drospirenona micronizada conduzca a una biodisponibilidad más baja que el uso de drospirenona no micronizada (tal como se demuestra en el ensayo *in vitro* aportado).

menor eficacia anticoncept
sin micronizar → revisar D3.

867

motivo

El solicitante opina firmemente que con base en las consideraciones expuestas, la persona medianamente versada en la materia no habría estado motivada a micronizar la drospirenona con la esperanza de aumentar su biodisponibilidad oral.

No obstante ello, y en contra de las expectativas de la persona medianamente versada en la materia y a pesar de las advertencias claras del arte previo y las dificultades arriba mencionadas, los presentes inventores encontraron que se podía obtener una biodisponibilidad sorprendentemente alta con una composición oral que contiene drospirenona en forma micronizada.

4.2.13. Finalmente, para el análisis de nivel inventivo de la solicitud en litigio también es importante tener en cuenta el marco temporal y el éxito comercial del presente.

La drospirenona se conoce desde fines de 1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE3022337. El efecto positivo que ejerce la micronización sobre la biodisponibilidad de las progestinas estables en medio ácido, tales como la progesterona, 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.** Es evidente que antes de la fecha de prioridad de la solicitud en litigio existía un preconcepto negativo en la sociedad farmacéutica respecto de micronizar la drospirenona **inestable en medio ácido** y poco soluble en agua con el fin de emplearla en un anticonceptivo oral. Sin embargo, es interesante destacar que una vez micronizada la drospirenona (por los presentes inventores) se pudo obtener un anticonceptivo oral y comercial (Yasmin®) basado en las enseñanzas de la solicitud en litigio, que en cuestión de unos pocos años se convirtió en el anticonceptivo oral más vendido de todos los tiempos. El hecho de que nadie consideró aplicar la drospirenona en forma micronizada, a pesar de que tanto la molécula como la tecnología de micronización estuvieron disponibles para la persona medianamente versada en la materia durante aproximadamente 20 años, y el éxito comercial del presente invento hablan claramente a favor de la existencia de mérito inventivo.

(K)

Drospirenona

(25)

4.3. Concepto de la violación del artículo 14 de la Decisión 486 de 2000. Patentabilidad.

La indebida aplicación dada por la SIC al artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, conlleva la violación directa del artículo 14 de la misma Decisión, ya que éste ordena a los Países Miembros otorgar patentes para las invenciones siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y aplicación industrial. Como se ha demostrado con argumentos y se demostrará sobradamente con evidencias durante el proceso, la patente solicitada por BAYER SCHERING, contrario a lo

(1)

manifestado por la SIC, cuenta con el nivel inventivo necesario para que se le garantice protección.

4.4. Concepto de la violación del artículo 46 de la Decisión 486 de 2000. Concesión de patentes equivalentes en otras jurisdicciones.

Mi mandante insistió durante todo el trámite administrativo en la importancia que tenía el hecho de que su solicitud de patente hubiese sido otorgada para patentes equivalentes, en un gran número de jurisdicciones a nivel mundial, específicamente, la solicitud colombiana en litigio ha sido concedida en Europa (incluyendo Austria, Bélgica, Suiza, Chipre, Alemania, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Gran Bretaña, Grecia, Irlanda, Italia, Lituania, Luxemburgo, Letonia, Mónaco, Holanda, Portugal, Rumania, Suecia y Eslovenia) y también en Australia, Canadá, China, Croacia, HongKong, Jordania, Nueva Zelanda, Rusia, Sudáfrica, México, Bulgaria, Bielorrusia, República Checa, Eslovaquia, Estonia, Israel, Japón, Corea del Sur, Noruega, Polonia, Serbia, Ucrania, Perú, Filipinas, Arabia Saudita y Taiwán. En otros países, incluidos algunos países de América Latina, la solicitud aún sigue en trámite.⁸⁰

No obstante, la SIC igualmente de manera reiterada insistió en su independencia como oficina nacional competente, así como en la territorialidad característica del sistema de patentes, la cual es evidente y nunca ha sido desconocida por mi mandante.

Si bien es cierto que la SIC puede o no reconocer la validez de un examen de patentes de otra jurisdicción, lo que también resulta cierto es que para ejercer dicha facultad lo mínimo que debe hacer es analizar dicho examen, máxime cuando éste hace referencia a la existencia de requisitos como el nivel inventivo, que correspondería a un análisis técnico estandarizado, realizado parte por las principales oficinas de patentes en el mundo.

Es claro que a más de ejercer su facultad discrecional como un argumento en sí mismo considerado, la SIC ha debido exponer las razones por las que consideraba que las patentes de otras jurisdicciones, no podían ser consideradas como un indicio razonable de nivel inventivo.

1

4.5. Habiéndose demostrado cómo los documentos citados por la SIC no son relevantes para determinar el estado de la técnica de la presente invención, cómo la invención de BAYER SCHERING constituye un avance en el estado de la técnica en materia de formulación de una composición de drosperinona-etinilestradiol con alta biodisponibilidad, y habiendo demostrado que la esta misma solicitud ha sido otorgada en un gran número de jurisdicciones, primordialmente porque cumple con todos los requisitos de patentabilidad, entre los que se

⁸⁰ ANEXO 38: Listado de Países en donde se encuentra concedida la presente invención.

traducción oficial al español, documento adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo III (ANEXO 8).

5.1.10. Apéndice I, Isomerización de la drospirenona a diversos valores de pH, adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo I (ANEXO 9).

5.1.11. Apéndice II, Estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada y la drospirenona no-micronizada, bajo condiciones que simulan las del tracto gastrointestinal, adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo II (ANEXO 10).

5.1.12. Copia del examen preliminar Internacional emitido con relación a la solicitud internacional PCT/IB00/01213 y su traducción oficial al español, adjuntado al memorial de fecha 31 de enero de 2006, como Anexo VIII (ANEXO 11).

5.1.13. Copia simple del segundo examen de fondo expedido por la SIC el 25 de enero de 2007, mediante Oficio No. 814 (ANEXO 12).

5.1.14. Copia certificada y debidamente legalizada del artículo Hargrove et al.: "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size". American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol. 161, Pages 948-951 (1989); y la traducción oficial al español de la pág. 950, segunda columna (D4) (ANEXO 13).

5.1.15. Copia simple de la respuesta presentada por BAYER SCHERING ante la SIC el 25 de mayo de 2007, con la que se aportan argumentos técnicos y jurídicos con los que se rebaten las objeciones nivel inventivo realizadas por la SIC en el segundo examen de fondo (ANEXO 14).

5.1.16. Copia certificada emitida directamente por la OMPI de la publicación WO 98/06738, junto con la traducción oficial al español (ANEXO 15).

5.1.17. Copia certificada y debidamente legalizada de: Bauer, Frömming and Führer; "Pharmazeutische Technologie" (Tecnología Farmacéutica), 4ª edición 1993, página 205; junto con la traducción al español del párrafo indicado en dicha página 205. Documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 3 (ANEXO 16).

5.1.18. Apéndice III, Datos in vivo -biodisponibilidad de la drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada, adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 5. (ANEXO 17).

5.1.19. Copia certificada y debidamente legalizada de "Remington's Pharmaceutical Science: 18^{va} edición" 1990, capítulo 75 ("Preformulation"), página 1435, junto con la traducción oficial al español (ANEXO 18).

5.1.20. Copia certificada y debidamente legalizada de la Decisión de la División Europea de Oposiciones sobre el rechazo de una oposición en contra de la patente EP-B-1214076 y su traducción oficial al español. Documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007 como Anexo 6 (ANEXO 19).

5.1.21. Copia auténtica con constancia de ejecutoria de la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008 (ANEXO 20).

5.1.22. Copia simple del Recurso de Reposición presentado por BAYER SCHERING ante la SIC el 03 de abril de 2008 (ANEXO 21).

5.1.23. Copia simple de la solicitud de cambio de nombre de BAYER SCHERING a BAYER SCHERING (ANEXO 22).

5.1.24. Copia auténtica con constancia de ejecutoria de la Resolución No. 21070 de 23 de abril de 2010 (ANEXO 23).

5.1.25. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación: Kincl F., Ciaccio L., y Benagio G., "Increasing Oral Bioavailability of Progesterone by Formulation". Journal of Steroid Biochemistry, Vol. 9, Pages 83-84 (1978); junto con la traducción oficial al español de la parte relevante (ANEXO 24).

5.1.26. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación de Aulton, "Farmacia: Ciencia del Diseño de Formas de Dosificación" ("Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"), Capítulo 1 (El diseño de Formas de Dosificación) y Capítulo 9 (Factores que influyen la biodisponibilidad: factores que influyen sobre la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal), junto con la traducción oficial al español de las partes relevantes (ANEXO 25).

5.1.18. Apéndice III, Datos in vivo -biodisponibilidad de la drospirenona micronizada vs. drospirenona no micronizada, adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007, como Anexo 5. (ANEXO 17).

5.1.19. Copia certificada y debidamente legalizada de "Remington's Pharmaceutical Science: 18^{va} edición" 1990, capítulo 75 ("Preformulation"), página 1435, junto con la traducción oficial al español (ANEXO 18).

5.1.20. Copia certificada y debidamente legalizada de la Decisión de la División Europea de Oposiciones sobre el rechazo de una oposición en contra de la patente EP-B-1214076 y su traducción oficial al español. Documento adjuntado al memorial de fecha 25 de mayo de 2007 como Anexo 6 (ANEXO 19).

5.1.21. Copia auténtica con constancia de ejecutoria de la Resolución No. 7110 de 29 de febrero de 2008 (ANEXO 20).

5.1.22. Copia simple del Recurso de Reposición presentado por BAYER SCHERING ante la SIC el 03 de abril de 2008 (ANEXO 21).

5.1.23. Copia simple de la solicitud de cambio de nombre de BAYER SCHERING a BAYER SCHERING (ANEXO 22).

5.1.24. Copia auténtica con constancia de ejecutoria de la Resolución No. 21070 de 23 de abril de 2010 (ANEXO 23).

5.1.25. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación: Kincl F., Ciaccio L., y Benagio G., "Increasing Oral Bioavailability of Progesterone by Formulation". Journal of Steroid Biochemistry, Vol. 9, Pages 83-84 (1978); junto con la traducción oficial al español de la parte relevante (ANEXO 24).

5.1.26. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación de Aulton, "Farmacia: Ciencia del Diseño de Formas de Dosificación" ("Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design"), Capítulo 1 (El diseño de Formas de Dosificación) y Capítulo 9 (Factores que influyen la biodisponibilidad: factores que influyen sobre la absorción de fármacos en el tracto gastrointestinal"), junto con la traducción oficial al español de las partes relevantes (ANEXO 25).

- 5.1.27. Copia certificada y debidamente legalizada del fallo de la Corte de Apelaciones del Circuito Federal de los EE.UU, traducción oficial al español y Curriculum certificados de los jueces que emitieron dicho fallo, junto con su traducción al español (ANEXO 26).
- 5.1.28. Copia certificada y debidamente legalizada del escrito *Amicus Curiae* de AIPLA en el caso Bayer AG c/ Barr Laboratories, Inc, y su traducción oficial al español (ANEXO 27).
- 5.1.29. Copia certificada y debidamente legalizada de la Decisión de la División Europea de Oposiciones sobre la patente EP 1 257 280 y su traducción oficial al español (ANEXO 28).
- 5.1.30. Copia certificada y debidamente legalizada de la patente EP1214076 y traducción oficial al español (ANEXO 29).
- 5.1.31. Copia certificada y debidamente legalizada de la patente EP1380301 y traducción oficial al español (ANEXO 30).
- 5.1.32. Copia certificada y debidamente legalizada de la patente EP1598069 y traducción oficial al español (ANEXO 31).
- 5.1.33. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación de Krause W., y Jacobs U., "Determination of plasma levels of spirorenone, a new aldosterone antagonist, and one of its metabolites by high-performance liquid chromatography". Journal of Chromatography, Biomedical Applications, Vol. 230, Pages 37-45 (11 January 1982); junto con su traducción oficial al español (ANEXO 32).
- 5.1.34. Copia de certificada y debidamente legalizada de la publicación de Krause W. y Kühne G., "Isolation and Identification of spirorenone metabolites from the Money (*Macaca fascicularis*)". Steroids, Vol. 40, Pages 81-90. July 1982; junto con su traducción oficial al español (ANEXO 33).
- 5.1.35. Copia de certificada y debidamente legalizada de la publicación de Krause W., Sack Ch. y Seifert W., "Pharmacokinetics of the New Aldosterone Antagonist, Spirorenone, in Healthy Volunteers After Single and Repeated Daily Doses". European Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 25, Pages 231-236 (1983); junto con su traducción oficial al español (ANEXO 34).
- 5.1.36. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación: Kondo et al "Characteristics of the gastric pH profiles of Unfed and Fed Cynomolgus Monkeys as

Pharmaceutical Product Development Subjects". Biopharmaceutics & Drug Disposition, Vol. 24, Pages 45-51 (2003), junto con la traducción oficial del abstract al español (ANEXO 35).

5.1.37. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación Chen et al "Gastric pH and Gastric Residence Time in Fasted and Fed Conscious Cynomolgus Monkeys Using the Bravo® pH System". Pharmaceutical Research, Vol. 25, Pages 123-134, January 2008, junto con la traducción oficial del abstract al español (ANEXO 36).

5.4.38. Copia certificada y debidamente legalizada de la publicación Garrett E. y Won C., "Prediction of Stability in Pharmaceutical Preparations XVI: Kinetics of Hydrolysis of Canrenone and Lactonization of Canrenoic Acid". Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 60, Pages 1801-1809 (1971), junto con su traducción oficial al español (ANEXO 37).

5.4.39. Listado de Países en donde se encuentra concedida la presente invención (ANEXO 38).

5.4.40. Documento de Poder (ANEXO 39).

5.4.41. Certificación de la SIC sobre la expedición de las Resoluciones Nos. 7110 y 21070, en relación con la solicitud de patente No. 00-065.489 (ANEXO 40).

5.2. Documentales solicitadas:

5.2.1. Solicito respetuosamente se oficie a la SIC para que proporcione una copia certificada de todo el expediente correspondiente a la solicitud de patente de invención No. 00-065.489, que reposa en su despacho.

5.3. Testimoniales:

De acuerdo con los artículos 213 y 219 del C.P.C. solicito a su Despacho decretar los siguientes testimonios:

De expertos conocedores de este invento:

5.3.1. El del Doctor Johannes Tack, mayor de edad, domiciliado en Alemania, con residencia en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, para que en su calidad de inventor, mencionado en la solicitud equivalente presentada en los EE.UU. y concedida bajo el No. 6,787,531, declare lo que le conste con respecto a los hechos de esta demanda, particularmente

en lo que tiene que ver con los inconvenientes técnicos que tuvo que superar al momento de desarrollar la invención, los problemas técnicos que esta resuelve y sus ventajas con respecto al arte previo.

Para la práctica de esta prueba solicito que, atendiendo a lo dispuesto en el artículo 193, numeral 2 del C.P.C., se exhorté por conducto del Ministerio de Relaciones Exteriores al Cónsul de Colombia en la ciudad de Berlín para que practique las diligencias correspondientes. BAYER SCHERING se hará cargo de sufragar los gastos y suministrar las expensas necesarias para trasladar al testigo hasta las instalaciones del consulado en la fecha y hora que éste determine.

5.3.2. El del Doctor Hartmut Blode, mayor de edad, domiciliado en Alemania, con residencia en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, para que en su calidad de investigador de BAYER SCHERING declare lo que le conste con respecto a los hechos de esta demanda, particularmente en lo que tiene que ver con el nivel inventivo con respecto al arte previo.

Para la práctica de esta prueba solicito que, atendiendo a lo dispuesto en el artículo 193, numeral 2 del C.P.C., se exhorté por conducto del Ministerio de Relaciones Exteriores al Cónsul de Colombia en la ciudad de Hamburgo, para que practique las diligencias correspondientes. BAYER SCHERING se hará cargo de sufragar los gastos y suministrar las expensas necesarias para trasladar al testigo hasta las instalaciones del consulado en la fecha y hora que éste determine.

5.3.3. El del Doctor Adrian Funke, mayor de edad, domiciliado en Alemania, con residencia en Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania, para que en su calidad de investigador de BAYER SCHERING declare lo que le conste con respecto a los hechos de esta demanda, particularmente en lo que tiene que ver con el nivel inventivo con respecto al arte previo.

Para la práctica de esta prueba solicito que, atendiendo a lo dispuesto en el artículo 193, numeral 2 del C.P.C., se exhorté por conducto del Ministerio de Relaciones Exteriores al Cónsul de Colombia en la ciudad de Hamburgo, para que practique las diligencias correspondientes. BAYER SCHERING se hará cargo de sufragar los gastos y suministrar las expensas necesarias para trasladar al testigo hasta las instalaciones del consulado en la fecha y hora que éste determine.

El de un experto técnico local en materia de formulaciones farmacéuticas

5.3.4. El del Profesor Helber de Jesús Barbosa Barbosa, mayor de edad, domiciliado en Bogotá, residente en la Avenida 80 No. 60-95, Apartamento 520 de Bogotá, para que en su

calidad de catedrático de la Universidad Nacional de Colombia, experto en farmacología y farmacotecnia, manifieste lo que sepa y le conste con respecto al nivel inventivo de la formulación farmacéutica reivindicada, al compararla con el arte previo disponible al momento de su desarrollo.

5.4 Dictamen pericial:

Solicito al H. Consejero Ponente, con arreglo a las disposiciones del Artículo 236 del C.P.C., designe del Libro de Auxiliares de la Justicia a un (1) perito, químico farmacéutico experto en farmacotecnia y formulación de productos farmacéuticos, solicitándose que se acredite su calidad de experto con base en un título de Ph.D en química o química farmacéutica, y suficientes años experiencia en las áreas de farmacotecnia y formulación farmacéutica, fijándole fecha y hora para su posesión para que, dentro del término que le sea concedido, rinda su experticio sobre cuestiones fácticas relacionadas con el requisito de nivel inventivo, en relación con la solicitud de patente de invención reivindicada en la solicitud colombiana No. 00-065.489 a favor de **BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT**, tramitada en la Superintendencia de Industria y Comercio, con base en el cuestionario que presentaré dentro del término legal estipulado para dicho fin.

En el evento en que los peritos que figuren en el Libro de Auxiliares de la justicia no cumplan con las características arriba mencionadas, respetuosamente solicito a su Despacho se sirva oficiar a las Facultades de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia y de la Universidad de Antioquia, para que en colaboración con la Rama Judicial, suministren los nombres de expertos técnicos con las cualidades citadas, dispuestos a rendir este tipo de experticios.

6. **INTERPRETACIÓN PREJUDICIAL**

Según lo dispuesto en el artículo 123 del Estatuto del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina (Decisión 500 del Consejo Andino de Ministros de Relaciones Exteriores), en concordancia con los artículos 32 y 33 del Tratado de Creación del mismo, solicito al H. Consejo de Estado formular Solicitud de Interpretación Prejudicial obligatoria al Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la debida oportunidad procesal, toda vez que en este proceso se discuten derechos consagrados en las normas comunitarias andinas, particularmente en los artículos 14, 18 y 46 de la Decisión Andina 486, cuya interpretación es privativa de dicha Corporación.

7. SOLICITUD DE AUDIENCIA PÚBLICA

Con fundamento en el artículo 147 del Código Contencioso Administrativo, que señala: “*Las audiencias públicas. En todo proceso es potestativo del Consejo de Estado y de los Tribunales Administrativos conceder audiencias públicas, por petición de algunas de las partes, para dilucidar puntos de hecho o de derecho. Las audiencias deberán solicitarse en el término de traslado para alegar de conclusión y efectuarse antes que el proceso entre al despacho del ponente para sentencia.*” (Subrayado fuera del texto), me permito solicitar al Honorable Consejo de Estado, que una vez recibida la interpretación prejudicial del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina y antes de que el expediente entre al Despacho para que se profiera la respectiva sentencia, se señale fecha y hora para la realización de una audiencia pública con el fin de exponer de manera clara, directa y oral, los puntos de hecho y de derecho que llevaron a BAYER SCHERING a instaurar la presente Demanda de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra Resoluciones Nos. 7110 y 21070 proferidas por la SIC.

8. COMPETENCIA

Es competente el Consejo de Estado para conocer de la presente demanda, de conformidad con lo establecido en el artículo 128, numeral 14 del C.C.A.

9. NOTIFICACIONES

9.1. BAYER SCHERING y el suscrito recibiremos notificaciones en la Secretaría de la Sección Primera de esa Honorable Corporación y en mi oficina de abogado situada en la Diagonal 34 No. 05-28 de Bogotá.

9.2. La SIC puede ser notificada en la Carrera 13 No. 27- 00 Piso 10 de Bogotá.

9.3. El Ministerio Público recibirá notificaciones a través de su Delegado ante esa Honorable Corporación.

10. ANEXOS

De conformidad con el artículo 139 del C.C.A. adjunto como anexos los siguientes documentos.

10.1. Copia auténtica del poder general a mi otorgado por BAYER SCHERING, con el que se acredita mi capacidad para actuar, así como la existencia y representación legal de la compañía, junto con la cadena de legalizaciones correspondientes. (ANEXO 39).

- 10.2. Las anunciadas como pruebas documentales en copia simple (ANEXOS 1 a 40).
- 10.3. Dos copias de la demanda y sus anexos para la notificación a la SIC y al Ministerio Público.
- 10.4. Copia de la demanda sin anexos para el archivo del Despacho.

Honorables Consejeros,



J. IAN RAISBECK

C.C. No. 79.376.996 de Bogotá

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

Adjunto: 40 anexos descritos en el numeral 10 de este documento.

Frente a los Hechos

3.6.5.1 No es cierto lo afirmado por el accionante porque los fundamentos con respecto al descubrimiento que la drospirenona era escasamente soluble en agua y adicionalmente inestable en medio ácido se fundamentan en el anexo III allegado mediante memorial de fecha 31 de enero de 2006, es decir, con posterioridad a la presentación de la memoria descriptiva de la solicitud.

La lectura detallada del capítulo descriptivo de la solicitud que obra en los folios 7 a 27 le permite concluir al conocedor de la materia que el interesado no sustentó la solución que aporta al estado de la técnica con fundamento en hallazgos de inestabilidad de la drospirenona, por el contrario, cuando se estudia el capítulo descriptivo de la solicitud se encuentra que el planteamiento de la invención gira alrededor de cómo lograr disminuir los niveles de dosificación de drospirenona para conseguir una actividad anticonceptiva confiable con el fin de evitar los efectos colaterales desagradables, como quiera que en palabras del interesado esta información hasta ahora no había sido revelada (Ver folio 9, párrafo 1, líneas 1 a 7). Y se indicaba que la solución al problema técnico se fundamentaba en los hallazgos experimentales comprendidos en los ejemplos 1 a 5 en los que se estudiaba y divulgaba:

Ejemplo 1: Un método para preparar composiciones que contienen drospirenona y etinilestradiol.

Ejemplo 2: La velocidad de disolución de la drospirenona cuando se encuentra en sistemas de entrega farmacéuticos tipo tableta recubierta con película o simplemente núcleos de tableta como el indicado en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: La velocidad de disolución de etinilestradiol de tabletas mediante técnicas *in vitro*.

Ejemplo 4: La biodisponibilidad de drospirenona y etinilestradiol a partir de tabletas que contienen 3mg de drospirenona y 0,03mg de etinilestradiol, y

Ejemplo 5: La eficacia anticonceptiva de formulaciones que contienen drospirenona y etinilestradiol.

Es decir, estudios relacionados con la biodisponibilidad de los agentes activos i) drospirenona y ii) etinilestradiol y su concentración máxima que alcanza el torrente sanguíneo, una vez se ha administrado la formulación en suspensiones micronizadas.

Y ninguno de los hallazgos divulgados en los ejemplos o en la memoria descriptiva de la solicitud se orientaba a estudiar el problema de la estabilidad de las formulaciones que no incluían drospirenona micronizada, asociado a la producción de isómeros terapéuticamente inactivos y a la solución que ahora argumenta el accionante mediante la micronización del agente activo.

Los efectos de la inestabilidad como es el caso de la degradación de drospirenona por efecto del tamaño de partícula superior al rango de micronización y de la influencia del pH ácido, así como su consecuencia, relacionada con la generación espontánea de un isómero inactivo en términos terapéuticos, forma parte de los argumentos que presentó el solicitante con motivo del primer requerimiento técnico de fondo comunicado mediante oficio 8585 de 22 de septiembre de 2005, es decir, mediante memorial de 31 de enero de 2006 (Ver folios 409 a 414), cuando tenía conocimiento que en el estado del arte se había anticipado la combinación

farmacológica del estrógeno etinil-estradiol en concentraciones de 5 a 15µg y el progestágeno Drospirenona en concentraciones de 250µg a 4mg como terapia contraceptiva de amplia aplicación clínica y terapéutica.

Para la Superintendencia de Industria y Comercio, es claro que la descripción detallada de la invención y de los ejemplos aportados con la presentación de la solicitud señalaban que como consecuencia de la reducción en el tamaño de partícula, con un diámetro oscilante mayor que diez micras ($\geq 10\mu\text{m}$) y menor que treinta micras ($\leq 30\mu\text{m}$), se producía una disolución rápida del compuesto pero nunca se indicó que la reducción del tamaño de partícula de uno de los agentes activos combinados se aplicara como solución efectiva al problema de inestabilidad de drospirenona.

Por esta razón, mediante la resolución No. 7110 notificada el 29 de febrero de 2008 se le indicó al solicitante que si el problema era la estabilidad del principio activo como lo afirmaba el memorialista en el párrafo 3 del folio 573, esta Superintendencia no comprendía por qué no existía evidencia técnica de un estudio serio que argumentara este hecho, es decir, ensayos técnicos que permitieran determinar el comportamiento superior de composiciones que contenían el progestágeno drospirenona micronizado y combinado con etinil-estradiol versus drospirenona convencional combinada con etinil-estradiol pero en los términos que señala el señor solicitante en su memorial, esto es, en términos farmacotécnicos del incremento en la estabilidad farmacéutica y no en términos de criterios farmacocinéticos como la biodisponibilidad o velocidad de disolución, dado que de los ejemplos 2, 3, 4 y 5 no se obtienen datos suficientes que le permitan a la persona versada en ciencias farmacéuticas llegar a la conclusión que planteaba el solicitante, por ser pruebas que no conducen a precisar incrementos en la estabilidad, máxime si se tiene en cuenta que el estado del arte anticipaba tanto la combinación de agentes activos como la dosis requerida y se conocía de la aplicación de la técnica de la micronización para otro activo progestágeno como es el caso de progesterona.

Por esta razón era evidente que el problema técnico planteado en la solicitud no se encaminaba hacia lo planteado por el memorialista, por esta razón, era necesario que el señor solicitante se enfocara en la divulgación realizada en el aparte descriptivo y en el objeto reclamado, de tal suerte que no desviara al lector del problema y objeto real contenido en los folios 7 a 42 del capítulo descriptivo y reivindicatorio de la solicitud sobre el cual se decidió denegar el privilegio de patente y sobre el cual se sustentó originalmente la presentación de la solicitud como se le indicó en la resolución de negación No. 7110 de fecha 29 de febrero de 2008 (Ver folios 693, 701 y 702 correspondientes a la Resolución de negación).

3.6.5.2 No es cierto que los documentos del estudio de disolución in vitro de drospirenona como consecuencia de la influencia del pH se hubiesen aportado con motivo de la presentación de la solicitud.

Por el contrario, con la respuesta al requerimiento técnico comunicado mediante oficio 8585 de 22 de septiembre de 2005 se presenta dentro del memorial de fecha 31 de enero de 2006 un nuevo planteamiento del problema técnico señalando originalmente y se argumenta que en realidad la invención corresponde a la solución efectiva al problema de estabilidad en las formulaciones como consecuencia de la degradación que sufre el compuesto drospirenona cuando se somete a pH ácido (Ver folio 410 Memorial de 31 de enero de 2006).

Y al comparar esta información aportada con los hallazgos originalmente revelados frente a las pruebas de velocidad de disolución para drospirenona según el ejemplo 2 se comprueba que se trata de estudios que no se encuentran relacionados porque no son pruebas en las que se pueda determinar el efecto de pH en la velocidad de disolución de las formulaciones de drospirenona microcristalina sino que lo que se evalúa en los hallazgos presentados dentro de la memoria descriptiva corresponden a las velocidades de disolución de drospirenona macrocristalina contra drospirenona microcristalina sin determinar el presunto efecto del pH y la isomerización e inhibición farmacoterapéutica que luego se argumenta con la respuesta aportada en la citada fecha 31 de enero de 2006, es decir, siete años después de la fecha de prioridad reivindicada.

Por otra parte, los hallazgos reportados por los estudios de velocidad de disolución que fueron allegados con motivo de la respuesta al primer estudio de fondo para las formulaciones que contienen drospirenona micronizada + etinilestradiol no se relacionan de forma técnicamente razonable con el problema que ahora se reporta frente a la estabilidad de la fórmula. Lo anterior, en razón a que los estudios de velocidad de disolución son propios de la evaluación de biodisponibilidad de las formulaciones porque permiten determinar la cantidad de principio activo que alcanza el torrente sanguíneo. Mientras que las pruebas que conducen a la persona versada en la materia a concluir sobre la eventual superioridad de las composiciones en términos farmacotécnicos y particularmente en cuanto a su estabilidad, se basan en el seguimiento de las formulaciones por un tiempo prolongado con el fin de determinar si el activo drospirenona micronizado junto con etinil estradiol son química, física y termodinámicamente más estables que cuando se administran formulaciones que presentan drospirenona en tamaños convencionales junto con etinil-estradiol.

Los estudios que aportó el solicitante en su momento junto con un memorial de respuesta sólo permiten corroborar el hallazgo de Nickisch y colaboradores (1985) en lo que respecta a la influencia del pH sobre la drospirenona. Según Nickish la transformación de la drospirenona al isómero terapéuticamente inactivo se produce por la influencia de los cambios en el pH, asimilando este estudio *in vitro* a lo que le ocurriría al principio activo en el tracto gastrointestinal *in vivo*. Estos hallazgos resultan útiles para efectos de la valoración de la biodisponibilidad de las composiciones, esto es, de la cantidad efectiva de drospirenona que traspasa la barrera gastrointestinal y alcanza el sitio blanco o de acción. De hecho, la persona con conocimiento en la materia sabe que los hallazgos de las pruebas de velocidad de disolución *in vitro* están relacionados con la velocidad de disolución *in vivo*, lo que le permite estimar que el compuesto tendrá un determinado perfil de absorción, con el consecuente incremento en la biodisponibilidad del compuesto.

Pero estos hallazgos no le permiten inferir razonablemente a una persona versada en la materia que las formulaciones de drospirenona junto con etinil-estradiol serán más estables y menos proclives a la degradación por el transcurso del tiempo en la medida que se reduzca el tamaño de partícula de drospirenona a tamaños micronizados al evitar el riesgo de isomerización en el medio gástrico y/o hidrólisis en el intestino, porque realmente lo que se produce es un efecto en la biodisponibilidad de tipo farmacocinético y no de tipo farmacotécnico como pretende enfocarlo el señor accionante al referirse a la estabilidad de las formulaciones. Y el efecto en la absorción y

biodisponibilidad causado como consecuencia de la reducción en el tamaño de partícula fue previsto por el estado del arte divulgado en D4.

Y dado que la solución de micronizar un agente activo para asegurar el perfil farmacocinético del compuesto se había aplicado en progestágenos como progesterona, esta Superintendencia continúa señalando que la materia reivindicada carece de altura inventiva porque pretende reivindicar combinaciones conocidas en el estado del arte fundamentando el efecto inesperado en la reducción del tamaño de partícula de uno de sus componentes, cuando esta solución corresponde a medios técnicos conocidos con efectos técnicos esperados en términos de biodisponibilidad y convencionalmente aplicados para asegurar mayor velocidad de disolución y absorción del activo.

En cuanto a las enseñanzas de los estudios in vitro en lo que atiende a:

- *La mayor parte de la drospirenona micronizada y liberada se convertiría en una forma inactiva en las condiciones que predomina en el estómago*

Esta Superintendencia se permite señalar que ni los estudios técnicos ni la conclusión referente a la producción de isómeros inactivos que infiere el accionante de sus estudios in vitro forma parte de la descripción técnica que presentara el señor solicitante en su momento, como parte de la divulgación suficiente de la invención. De acuerdo con el criterio de suficiencia el propósito del capítulo descriptivo de la solicitud es asegurar que por un lado, la solicitud contenga la suficiente información técnica para que una persona con conocimiento medio pueda no sólo poner en práctica la invención, sino conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología. Según el acápite descripción detallada de la invención del capítulo descriptivo se menciona la posibilidad de la isomerización del activo y la necesidad de buscar una forma que promueva su rápida disolución y que para ello se han encontrado dos alternativas: i) micronizar el activo o ii) disolver el agente activo en solvente adecuado para luego pulverizarlos sobre la superficie de un soporte inerte. Sin embargo, el tema de la isomerización como consecuencia de la influencia del pH en la estabilidad de drospirenona no fue el eje alrededor del cual se estructuró la solicitud, sino frente al incremento en la velocidad de disolución cuando drospirenona se administraba de forma micronizada.

Estos estudios allegados por el señor solicitante con motivo de la respuesta a un requerimiento por art. 45 no sólo son ejemplos específicos que no fueron divulgados junto con la invención, sino que aportan hechos nuevos, tal es el caso del planteamiento de un nuevo problema técnico asociado a la inestabilidad de drospirenona como consecuencia de la variación del pH gastrointestinal, cuando en realidad lo que se planteó fue la necesidad de micronizar drospirenona para conseguir un incremento en la velocidad de disolución y por consiguiente mayores niveles de absorción y biodisponibilidad.

3.6.5.3 No es cierto que se hubiese determinado la biodisponibilidad de las composiciones que contienen etinilestradiol + drospirenona micronizada. De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud, ejemplo 4, la biodisponibilidad de drospirenona y etinilestradiol se evaluó a partir de tabletas que contienen 3mg de drospirenona y 0,03mg de etinilestradiol, sin incluir modificaciones en el tamaño de partícula de drospirenona. De acuerdo con el citado estudio el propósito era investigar la biodisponibilidad relativa de

drospirenona y etinilestradiol de una formulación tipo tableta en comparación con una suspensión oral que contenía 6mg de drospirenona y 0,06mg de etinilestradiol por frasco ampolla. La biodisponibilidad se determinó usando parámetros como concentraciones en suero de cada agente activo.

En el mismo ejemplo 4 se afirma luego que la biodisponibilidad absoluta de drospirenona era $76\% \pm 13\%$ después de administrar 2mg del activo a un grupo de 8 mujeres y de $85\% \pm 24\%$ después de la administración oral de suspensiones micronizadas que contenían 3,13mg de drospirenona a 6 mujeres postmenopáusicas.

Al respecto es pertinente señalar que con el estudio descrito no se demuestra que se hubiesen producido incrementos en la biodisponibilidad de los activos como consecuencia de la reducción del tamaño de partícula, una vez se administraban formulaciones que contenían la combinación drospirenona + etinil estradiol, en razón a que en los estudios efectuados en tabletas y suspensiones con el fin de determinar la biodisponibilidad relativa, no se modificó el tamaño de partícula de drospirenona. Y por otra parte, cuando el estudio se encaminó a determinar la biodisponibilidad absoluta de drospirenona modificando el tamaño de partícula se modificaron las dosis, porque un grupo recibió 2mg mientras que el otro grupo recibió una dosis mayor 3,13mg, lo que evidentemente permite concluir que el incremento en la biodisponibilidad absoluta no se debe a la micronización de drospirenona sino al incremento en la dosis administrada para el caso de las suspensiones micronizadas. Claramente si se administra una dosis mayor, la cantidad de activo que se puede determinar en suero será mayor.

Por las razones anteriores, no es cierto que se hubiesen demostrado las ventajas mencionadas en el capítulo descriptivo en cuanto a la biodisponibilidad de las formulaciones. Y tampoco es cierto que este hecho pueda catalogarse en la forma de un efecto inesperado, toda vez que de acuerdo con el documento D4 existía clara evidencia del aumento en la absorción de un agente activo cuando se somete a micronización, tal y como se evidenció al aplicar la técnica para el caso del progestágeno progesterona.

3.8.1 No es cierto que la drospirenona sea la única progestina clínicamente relevante escasamente soluble en agua y también inestable en medio ácido y que como consecuencia de ello se pueda afirmar que sus propiedades fisicoquímicas son únicas.

En el documento D4 "*Absorption or oral progesterone is influenced by vehicle and particle size*" se establece que existe una gran variedad de progestinas utilizadas en variedad de situaciones clínicas como contracepción, terapia de reemplazo post-menopáusica y tratamiento de la hiperplasia endometrial. Dentro de estos agentes activos se encuentra la progesterona, una sustancia equivalente biológica del activo drospirenona, frente al cual, también se concluyó que su administración por periodos prolongados resulta clínicamente ineficaz porque para el agente progesterona se reportan tiempos de vida media biológicos muy cortos y evidencia de absorción intestinal muy baja (ver folio 364, página 950 del documento D4). En consideración a este hecho, su biodisponibilidad es muy reducida como consecuencia de la deficiencia en solubilidad en los fluidos gastrointestinales, por lo que con los estudios de *Maxson y colaboradores* citados en el documento D4, como referencia bibliográfica 12, se reportó que una de las maneras de reducir la incidencia de la absorción reducida de progesterona

sobre la biodisponibilidad consiste en utilizar la técnica de la micronización. Vale la pena señalar que el citado artículo fue publicado en el año 1985 y como se indicó forma parte de las referencias citadas en la publicación D4.

En consecuencia, no es cierto que la drospirenona sea la única progestina relevante en la práctica clínica y que como consecuencia de su solubilidad baja en medio acuoso se produzcan detrimentos en la solubilidad y biodisponibilidad, porque este comportamiento se reporta de igual manera para el caso del progestágeno progesterona, compuesto frente al que se aplicó la misma técnica de micronización con el fin de asegurar su biodisponibilidad, por lo que se reitera que la solución que aporta la investigación divulgada en el documento de patente en estudio es sin duda el resultado de la aplicación de medios técnicos conocidos, destinados a resolver el mismo problema técnico y sin que exista evidencia de un efecto inesperado, por el contrario, el estado del arte anticipó el hecho del incremento en la absorción y en la biodisponibilidad de los agentes activos como consecuencia de la aplicación de la técnica de la micronización y reducción de tamaño de partícula.

3.10.2 No es cierto que las propiedades fisicoquímicas de la progesterona sean marcadamente diferentes de las de la drospirenona y que esto redunde en su comportamiento a nivel gastrointestinal.

Si bien es cierto que estructuralmente la progesterona difiere de la drospirenona, el documento D4 señala que el compuesto activo progesterona presenta los mismos problemas de solubilidad en medio acuoso que la drospirenona, puede que el mecanismo sea diferente pero el efecto que causa es el mismo, toda vez que la falta de solubilidad en el medio produce disminución en la absorción del agente activo y en la biodisponibilidad, es decir, el mismo problema técnico que se planteara originalmente para el caso de drospirenona en la memoria descriptiva de la solicitud. Para demostrar este hecho es pertinente remitir al lector al contenido de la publicación D4, documento en el que se indica con claridad que los problemas de administración oral de progesterona se asocian a su corta vida biológica en el medio gastrointestinal, lo que genera como consecuencia pérdidas en la absorción y biodisponibilidad del activo, razón por la cual, se recurrió a la técnica de la micronización para aumentar la velocidad de disolución del activo y de esta manera asegurar los niveles plasmáticos del progestágeno.

3.10.3 No es cierto que la SIC desatienda los principios básicos del análisis de patentes porque desestime las propiedades sorprendentes atribuidas a la materia reivindicada.

En primer lugar, el accionante omite mencionar que modificó el problema técnico asociado a la invención señalando una presunta falta de estabilidad atribuida a drospirenona para argumentar el efecto inesperado sobre toda una formulación que contenía drospirenona + etinilestradiol, cuando claramente el sustento descriptivo señala que se trata de problemas de biodisponibilidad de la formulación.

Por otra parte, allega pruebas de velocidad de disolución in vitro que son una aproximación a los hallazgos de biodisponibilidad para acreditar la superioridad de las fórmulas que contienen drospirenona micronizada cuando el efecto técnico del incremento en la biodisponibilidad por aplicación de las técnicas de reducción en el tamaño de partícula fue anticipado por el estado del arte por aplicación a progestágenos como progesterona, un equivalente

biológico de drospirenona, que presentaba los mismos problemas de solubilidad, absorción y biodisponibilidad disminuida como consecuencia de la reducción en el tiempo de vida gastrointestinal por influencia de los fluidos biológicos.

Asimismo, la SIC demostró que en el estado del arte divulgado en las publicaciones D1, D2 o bien D3, se había revelado la combinación y la dosis requerida de etinil-estradiol + drospirenona, en razón a su capacidad como medicamento anticonceptivo con eficacia clínicamente comprobada y la aplicación de la técnica de la micronización en sustancias con aplicación farmacológica como progestágenos con el fin de superar los problemas asociados a los parámetros farmacocinéticos: solubilidad, absorción y biodisponibilidad en terapias farmacológicas tan relevantes como la anticoncepción. Y además demostró que la información divulgada en la memoria descriptiva fue insuficiente y que fue como consecuencia de la afectación a los requisitos de patentabilidad que el solicitante en su momento aportó estudios que no fueron divulgados originalmente por la invención y que aportan hechos nuevos, acrecentando el alcance de la materia reclamada, sin contar con la descripción original que se presentara junto con la solicitud.

3.12.5 No es cierto que para la SIC la única diferencia con respecto al estado de la técnica es que en el caso de la drospirenona la sustancia sufre sensibilización en medio ácido.

Al respecto es pertinente señalar que en virtud de la aproximación problema solución para la valoración de nivel inventivo, el estudio de los elementos de la materia reclamada se fundamenta en la definición de las características esenciales que se presentan en el capítulo reivindicatorio. En razón a este hecho, el problema técnico no es una característica de la invención, los únicos elementos esenciales y característicos de la materia reclamada son los que se indican en el pliego reivindicatorio de los folios 417 y 418 presentado mediante memorial de fecha 31 de enero de 2006 y frente a estos elementos, a saber:

Composición farmacéutica

Drospirenona en una cantidad de desde 2 mg hasta 4 mg

Etinilestradiol en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 0,05 mg,

Excipientes farmacéuticamente aceptables,

Drospirenona tiene un área superficial mayor que 10,000 cm²/g

Se establecen las diferencias técnicas fundamentales entre las enseñanzas del estado del arte y la materia reivindicada como se demuestra en la siguiente Tabla, por lo que no es cierto que la SIC hubiese tomado como característica el problema técnico que presenta la solicitud con el fin de determinar las diferencias. Las únicas diferencias que se reportaron fueron la ausencia de divulgación del área superficial de drospirenona, sin embargo se indicó que en el estado del arte se reportaban estudios donde se indicaba que la técnica de micronización y reducción de tamaño de partícula se había aplicado a otros progestágenos como progesterona.

En este orden de ideas la sensibilización que sufre drospirenona en medio ácido no es una característica de las composiciones reivindicadas porque de hecho ésta no es una característica que defina la materia reclamada como para poder afirmar que con base en esta propiedad fisicoquímica se estableció una diferencia.

Materia Reivindicada	D1 (WO9804267)	D2 (WO9804269)	D3 (Artículo 1)	D4 (Artículo 2) ¹
Composición farmacéutica	Combinación farmacológica	Combinación farmacológica – método contraceptivo	Combinación farmacológica – estudio eficacia contraceptiva	Efecto de la micronización en absorción de progestágenos
Drospirenona 2 mg hasta 4 mg	Drospirenona 250µg – 4mg	Drospirenona 250µg-4mg	Drospirenona 3mg	-
Etinilestradiol 0,01 mg hasta 0,05 mg	Etinilestradiol 10 - 20µg	Etinilestradiol 10 - 20µg	Etinilestradiol 30µg	-
Drospirenona área superficial mayor que 10,000 cm²/g	-	-	-	Progesterona tamaño de partícula micronizado

Violación del artículo 16 D. 486.

El señor accionante:

Los actos administrativos acusados 7110 de febrero 29 de 2008 y 21070 de abril 23 de 2010 violan de manera directa las normas de la Decisión 486, por las siguientes razones:

1. Frente al presunto análisis retrospectivo de nivel inventivo. *“Determinado aquello que es diferente con respecto al arte previo (es decir, la novedad), es muy importante que quien examine la materia de la solicitud de patente la analice como un todo. No es dable a quien examina una patente simplemente desglosar sus elementos separadamente y luego empezar a buscar referencias en el estado del arte que incluyan dichos elementos, como si de armar un rompecabezas con piezas aisladas, o una colcha de retazos, se tratara. Un estándar como el anterior, que implica simplemente reunir (armar) los elementos de la invención con el beneficio del análisis en retrospectiva, con el propósito único y claro de constituir la invención reivindicada, es decir, conociendo de antemano los efectos de dicha asociación, muy probablemente conllevarla a que el sistema de patentes no exista, ya que ni las invenciones más sorprendentes podrían superar un umbral de provenir de la nada para merecer protección”.*

“(…) No es correcto entonces usar, como ya se dijo, la invención como un mapa para tratar de invalidarla cazando elementos aislados coincidentes del arte previo. Todo lo contrario, hay que partir del arte previo relevante disponible al momento de la invención y tratar de llegar, sin indicadores de dirección, a lo que se reivindica. Para lograr esto, quien examina debe olvidar por un momento lo que se está reivindicando (la invención) para tratar de llegar a la misma a partir únicamente de las enseñanzas del arte previo relevante”.

La Oficina:

¹ Progesterone (P) has not been administered orally because of reportedly poor bioavailability and a rapid clearance rate. Unfortunately, the synthetic derivatives, although orally active, have a number of disadvantages and fail to mimic natural P completely. To investigate the bioavailability and short-term toxicity of oral micronized P, a standardized dose of 200 mg of micronized P was administered to nine healthy postmenopausal women and one male subject. Serial determinations of serum P concentrations demonstrated rapid absorption of P. Peak concentrations of P rose from a negligible baseline level to 17.0 +/- 4.9ng/ml at an average of 2.8 +/- 0.35 hours after administration.

El examen de patentabilidad realizado por esta Superintendencia no constituye un análisis en retrospectiva de la materia reclamada, toda vez que el examinador logró:

i) identificar las enseñanzas de los siguientes documentos como arte previo y cercano a la materia reivindicada:

WO9804267	"Progestin/Estrogen oral contraceptive"	05/02/1998
WO9804269	"Monophasic contraceptive method and kit comprising a combination of progestin and estrogen"	05/02/1998
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"	1995
Artículo 2	"Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size"	Octubre 1989

Documentos que fueron publicados con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada – 31 de agosto de 1999 – y que resultaron relevantes para determinar la composición cuali-cuantitativa de las formulaciones reivindicadas y la aplicación de técnicas de micronización con el fin de producir incrementos en la biodisponibilidad de agentes activos con aplicación en terapia contraceptiva,

ii) la invención reivindicada se consideró como un todo, es decir, evaluando los elementos técnicos característicos que definen la invención, el problema técnico planteado, la suficiencia de la descripción y la solución propuesta en forma global sin entrar a examinar las características técnicas individuales de las composiciones reivindicadas, de tal suerte que fue posible demostrar que la combinación de drospirenona + etinilestradiol en las proporciones señaladas por el solicitante se encontraba divulgada en el estado del arte con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada, y por otra parte,

iii) los documentos del estado del arte fueron considerados como un todo como quiera que inducían al técnico medio en la materia a seleccionar sus enseñanzas con el fin de obtener la combinación de agentes activos definida en el marco de la solución propuesta y con una expectativa razonable de éxito en lo que respecta al efecto técnico asociado, como quiera que a la fecha de prioridad reivindicada se tenía conocimiento acerca de su eficacia anticonceptiva y de la posibilidad de inducir incrementos en la absorción y biodisponibilidad de agentes contraceptivos como se entiende del estudio farmacológico y farmacotécnico divulgado en D3 y D4.

En este orden de ideas, esta Superintendencia se permite aclarar al señor accionante que no incurrió en un estudio retrospectivo por el hecho de indicar que la información sobre la aplicación de la técnica reducción del tamaño de partícula - micronización - se encontraba comprendida en el documento D4, en el que se divulgó la ventaja farmacocinética asociada, cuando se aplicó al progestágeno progesterona y se observó el incremento considerable en su biodisponibilidad con anticipación a la fecha de prioridad reivindicada.

Al respecto es pertinente señalar que para evaluar el requisito de nivel inventivo es admisible que el examinador cuente con la posibilidad de determinar si con los conocimientos técnicos que existían al momento de la invención, se hubiese podido llegar de manera evidente a la misma, o si el resultado hubiese sido obvio para un experto medio en la materia de que se trate, es decir, para una persona del oficio normalmente versada en la

materia técnica correspondiente, como lo señala la jurisprudencia andina relacionada con la evaluación del mérito inventivo², sin que por ello se pueda llegar a concluir que el examen realizado constituye un análisis en retrospectiva de la invención. Con el documento D4 lo que la Superintendencia logró demostrar es la aplicación convencional de la técnica para sustancias equivalentes biológicas que presentaban problemas en sus niveles de absorción.

Por otra parte, la invención además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre y el resultado no puede constituir el producto de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente. En el presente caso los hallazgos que presenta el accionante para efectos de precisar el salto cualitativo en la regla técnica asociado a la reducción de tamaño de partícula frente a uno de los elementos esenciales de la mezcla constituye el producto de derivaciones evidentes o elementales sin efecto técnico inesperado porque ya se había utilizado en productos como progesterona, destinados a la misma aplicación farmacoterapéutica.

Así, en el presente caso lo que la Superintendencia demostró durante el trámite administrativo con el documento D4 que la aplicación de la técnica de reducción de tamaño de partícula a niveles micronizados es una derivación evidente de lo ya existente para una persona normalmente versada en técnica y con conocimientos sobre formulación de agentes contraceptivos que presentaban problemas en su biodisponibilidad.

Ahora bien, con relación a la mezcla o combinación de elementos conocidos, para la Oficina de Patentes es claro que al realizar un estudio sobre el mérito inventivo de agregaciones, combinaciones o mezclas de elementos conocidos debe establecer si con el estado de la técnica al momento de la solicitud, dicho producto, no es obvio ni evidente para un técnico medio en la materia, pero lo que ocurre en el presente caso es que tanto la combinación como el efecto técnico asociado fue previsto por el estado del arte, toda vez que la combinación de agentes se encuentra descrita en los documentos D1, D2, o bien D3.

Lo que la Superintendencia observa en los argumentos del accionante es que se pretende incorporar el problema técnico como parte de los elementos esenciales y característicos que definen la invención, cuando el problema técnico forma parte de la suficiencia descripción de la invención y en reiteradas oportunidades se ha señalado que cuando se seleccionan los documentos más cercanos a la invención se tiene en cuenta que se encuentren dentro del mismo campo técnico de la invención y eventualmente que solucionen un problema técnico semejante como ocurre con la publicación D4, pero no se puede limitar la selección de documentos solamente a aquellos que resuelvan el mismo problema técnico planteado en la solicitud para luego afirmar que por no cumplir tal condición el estudio se

² El Tribunal ha explicado que "Para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado "acercamiento problema-solución" (problem and solution approach), consistente, en lo esencial, en: "a) identificar 'el estado de la técnica más próximo a la invención reivindicada'; b) evaluar los resultados (o efectos) técnicos obtenidos por la invención reivindicada en relación con el 'estado de la técnica más próximo'; c) examinar si, de conformidad con el estado de la técnica más próximo, el experto en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados por ella obtenidos" (Office européen des brevets, La Jurisprudence des chambres de recours, CD interactivo "Special Edition - Espace Legal", DG 3 (Recours), 4ª edición, 2001) (Proceso 13-IP-2004).

encuentra tachado por incurrir en retrospectividad, como quiera que la misma práctica de patentes ha indicado que en el campo de la química el estado del arte puede ser aquel que describa un producto semejante al producto de la invención.

2. Frente a la presunta falta de motivación. *"No es suficiente alegar que la persona medianamente versada podría llegar a la invención, puesto que este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica".*

"En el presente caso, el Honorable Consejo de Estado se encuentra frente a una invención que, siendo patentable, por contar, entre otras, con el nivel inventivo requerido por la normativa Andina, fue negada debido a un análisis inapropiado de la SIC, en el cual se limitó a identificar elementos coincidentes de la invención con el arte previo".

La Oficina:

Esta Superintendencia se permite señalar que con la aplicación del método problema solución para determinar el mérito inventivo no sólo consideró las diferencias entre la materia reivindicada y el estado de la técnica más cercano, también logró probar que el efecto técnico asociado resultaba evidente para una persona versada en ciencias farmacéuticas, agotando todas y cada una de las etapas del método y señalando las razones técnicas sobre los que fundamentó su decisión de denegar el privilegio de patente, por lo que no se puede calificar el estudio carente de motivación.

Para verificar las diferentes etapas agotadas durante el estudio de patentabilidad se remite a los Honorables Consejeros al contenido de los estudios previos de patentabilidad comunicados mediante oficio 8585 de 22 de septiembre de 2005 y oficio 814 de 25 de enero de 2007, en virtud del artículo 45 de la Decisión 486, en los que se indicó:

- i) Que los elementos esenciales y característicos que definen la mezcla de agentes activos reivindicada fue prevista por los documentos del estado del arte D1, D2 o bien, D3,
- ii) Que la aplicación de técnicas de reducción del tamaño de partícula fue prevista por el estado del arte, tanto en sus aspectos generales como en la práctica, cuando se demostró que en el caso de agentes progestágenos equivalentes biológicos se había utilizado con el fin de superar los problemas asociados a deficiencia en absorción y biodisponibilidad, y
- iii) Ausencia de efecto técnico inesperado para el caso de la combinación de agentes activos y la reducción en el tamaño de partícula.

Argumentos que fueron reiterados en el concepto de la negación mediante la Resolución 7110 notificada en la fecha 7110 de 2008 y frente a los cuales la Superintendencia desea poner de presente que, teniendo en cuenta la divulgación que hiciera el solicitante en los inicios del trámite administrativo no sólo se afectó el requisito de nivel inventivo, sino la novedad de la combinación de sustancias como quiera que el solicitante cuando presentó las reivindicaciones originales y primigenias de la invención no consideró como elemento esencial a su invención la reducción del tamaño de partícula y sólo lo incorporó a la reivindicación independiente 1 con motivo del primer requerimiento técnico de fondo, cuando mediante la respuesta de fecha 31

de enero de 2006 presentó modificaciones al contenido de las reivindicaciones (Ver pliego modificado folios 417 y 418).

Por otra parte, mediante la resolución 21070 de 23 de abril de 2010 notificó al señor recurrente que los argumentos invocados en lo que correspondía al problema técnico asociado a la invención sólo se hicieron evidentes en la medida que la Superintendencia trasladara los documentos del estado del arte más cercanos a la combinación de sustancias, argumento que le fue notificado al solicitante en la resolución que decidió denegar el privilegio de patente y reiteró que los citados documentos continuaban afectando el mérito inventivo de la solicitud, por lo que confirmaba su decisión de denegar el derecho de exclusividad.

En este orden de ideas, la Superintendencia siempre comunicó al señor accionante las razones técnicas en las que se apoyaba su decisión, por lo que no se pueden calificar los actos administrativos acusados como carentes de motivación.

3. Frente a la descripción del problema técnico. *"BAYER SHERING hizo referencia a la página 5 de la memoria descriptiva de la solicitud cuestionada, en particular, al primer párrafo de la sección titulada "Descripción Detallada de la Invención", 52 en donde se menciona explícitamente la isomerización de la drospirenona y se hace referencia a la solicitud internacional WO 98/0673853 como documento que sustenta tal reacción de isomerización. De hecho, la solicitud WO98/06738 se refiere claramente a la inestabilidad de la drospirenona".*

"(...) datos y ejemplos presentados por BAYER SCHERING durante el proceso de examen de la solicitud en litigio, están basados en los conceptos divulgados en la solicitud originalmente presentada y de ninguna manera constituyen una ampliación del alcance original. Por consiguiente, cualquier persona medianamente versada en la materia podría deducir sin dificultad alguna el problema técnico que plantea el presente invento a partir de lo divulgado en el capítulo descriptivo de la solicitud y entender las ventajas de la solución propuesta".

"(...) La SIC simplemente no quiere comprender que el problema planteado por el presente invento siempre fue el de incrementar la biodisponibilidad oral de la drospirenona, un compuesto que es muy poco soluble en agua y que se reordena a un isómero inactivo en el medio ácido del estómago".

"El primer párrafo de la sección titulada "Descripción Detallada de la Invención" de la solicitud en litigio (página 5 de la memoria descriptiva) se refiere a este tema. En el párrafo siguiente se explica la solución al problema planteado por el invento (es decir, la solución de proveer la drospirenona en forma micronizada o en otra forma que permita la liberación inmediata de la drospirenona). Además, todos los ejemplos de la memoria descriptiva se llevaron a cabo con drospirenona micronizada y respaldan el efecto ventajoso que reivindica el solicitante. Tal como se mencionó más arriba, ninguno de los documentos del arte previo citados por la SIC abordan este problema".

La Oficina:

Mediante resolución 7110 notificada en la fecha 7110 de 2008 de fecha se le notificó al señor solicitante que si el problema era la estabilidad del principio activo como lo afirmaba en su memorial de respuesta, esta dependencia no entendía por qué no existía evidencia técnica de un estudio serio que argumentara este hecho, es decir, una evaluación que le permitiera determinar el comportamiento superior de composiciones que contienen drospirenona micronizada versus drospirenona convencional pero en los términos que señalaba el señor solicitante en su memorial de 31 de enero de 2006, esto es, en términos de Estabilidad farmacéutica y no de biodisponibilidad o velocidad de disolución, dado que de los ejemplos 2, 3, 4

y 5 divulgados junto con la memoria descriptiva de la solicitud no permitían obtener datos suficientes que permitieran llegar a las conclusiones sobre Estabilidad.

De esta manera, el problema técnico planteado en la solicitud no se encaminaba hacia lo planteado por el memorialista, por esta razón, era necesario que el señor solicitante se enfocara en la divulgación realizada en el aparte descriptivo y en el objeto reclamado, de tal suerte que no desviara la atención hacia un problema y objeto que no se encontraba descrito ni definido debidamente en las reivindicaciones originalmente allegadas.

Esta Superintendencia desea poner de presente que no se puede catalogar la simple mención de propiedades fisicoquímicas en la forma de divulgación suficiente de la materia reivindicada y de su mérito inventivo, si bien es cierto es posible el replanteamiento del problema técnico de forma objetiva y en virtud de las enseñanzas del estado del arte, al encaminar la invención el solicitante no puede pretender extender la invención a información no divulgada e incurrir en faltas evidentes de coherencia entre los hallazgos aportados por la invención como solución al nuevo problema técnico y el sustento descriptivo de la solicitud.

Como se indicó en acápites anteriores el problema técnico originalmente se asoció a la disminución en la biodisponibilidad y su planteamiento se estructuró alrededor de cómo lograr disminuir los niveles de dosificación de drospirenona para conseguir una actividad anticonceptiva confiable con el fin de evitar los efectos colaterales desagradables, como quiera que en palabras del interesado esta información hasta ahora no había sido revelada (Ver folio 9, párrafo 1, líneas 1 a 7). Y se indicaba que la solución al problema técnico se fundamentaba en los hallazgos experimentales comprendidos en los ejemplos 1 a 5 en los que se estudiaba y divulgaba:

Ejemplo 1: Un método para preparar composiciones que contienen drospirenona y etinilestradiol.

Ejemplo 2: La velocidad de disolución de la drospirenona cuando se encontraba en sistemas de entrega farmacéuticos tipo tableta recubierta con película o simplemente núcleos de tableta como el indicado en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: La velocidad de disolución de etinilestradiol de tabletas mediante técnicas *in vitro*.

Ejemplo 4: La biodisponibilidad de drospirenona y etinilestradiol a partir de tabletas que contienen 3mg de drospirenona y 0,03mg de etinilestradiol, y

Ejemplo 5: La eficacia anticonceptiva de formulaciones que contienen drospirenona y etinilestradiol.

Es decir, estudios relacionados con la biodisponibilidad de los agentes activos i) drospirenona y ii) etinilestradiol y su concentración máxima que alcanza el torrente sanguíneo, una vez se ha administrado la formulación en suspensiones micronizadas. Y ninguno de los hallazgos divulgados en los ejemplos o en la memoria descriptiva de la solicitud se orientaba a estudiar el problema de la estabilidad de las formulaciones que no incluían drospirenona micronizada, asociado a la producción de isómeros terapéuticamente inactivos y a la solución que ahora argumenta el accionante mediante la micronización del agente activo.

Los efectos de la inestabilidad como es el caso de la degradación de drospirenona por efecto del tamaño de partícula superior al rango de micronización y de la influencia del pH ácido, así como su consecuencia,

relacionada con la generación espontánea de un isómero inactivo en términos terapéuticos, forma parte de los argumentos que presentó el solicitante con motivo del primer requerimiento técnico de fondo comunicado mediante oficio 8585 de 22 de septiembre de 2005, es decir, mediante memorial de 31 de enero de 2006 (Ver folios 409 a 414), cuando tenía conocimiento que en el estado del arte se había anticipado la combinación farmacológica del estrógeno etinil-estradiol en concentraciones de 5 a 15µg y el progestágeno Drospirenona en concentraciones de 250µg a 4mg como terapia contraceptiva de amplia aplicación clínica y terapéutica.

Para la Superintendencia de Industria y Comercio, es claro que la descripción detallada de la invención y de los ejemplos aportados con la presentación de la solicitud señalaban que como consecuencia de la reducción en el tamaño de partícula, con un diámetro oscilante mayor que diez micras ($\geq 10\mu\text{m}$) y menor que treinta micras ($\leq 30\mu\text{m}$), se producía una disolución rápida del compuesto pero nunca se indicó que la reducción del tamaño de partícula de uno de los agentes activos combinados se aplicara como solución efectiva al problema de inestabilidad de drospirenona, porque de hecho, este elemento que a lo largo del trámite se consideró esencial a la invención, no lo fue cuando se radicó originalmente la solicitud ante la oficina de patentes.

4. Frente al sustento de la materia reivindicada. *"(...) es incuestionable que la memoria descriptiva de la solicitud en litigio menciona la baja solubilidad y el problema de isomerización en medio ácido de la drospirenona (página 5 de la memoria descriptiva) y cita (página 5) una referencia del arte previo (publicación WO 98/06738) para sustentar este argumento (este sustento también es reconocido por la SIC en el párrafo citado más arriba). Esto significa que la persona medianamente versada en la materia contaba con la información necesaria y suficiente para entender el problema presente en formulaciones orales que contenían drospirenona".*

"(...) BAYER SHERING acompañó un análisis exhaustivo de las enseñanzas del arte previo y una explicación fundada sobre el efecto inesperado y sorprendente que proporciona la composición reivindicada frente a lo divulgado en el arte previo citado por la SIC. Como lo demostré anteriormente, la presentación de este material adicional está avalado por las directrices del MAP y es de práctica usual en la Oficina Colombiana de Patentes".

La Oficina:

Mediante la Resolución No. 21070 de 23 de abril de 2010 se le notificó al señor recurrente que no eran acertadas sus afirmaciones en el sentido que la falta de conocimiento sobre este nuevo problema técnico constituía 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 que fueron divulgados con posterioridad a la fecha de presentación de la prioridad reivindicada en la solicitud 00-65489.

A partir del documento de prioridad reivindicado por la solicitud, documento EP99202826 de fecha 31 de agosto de 1999, no es posible inferir razonablemente 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 accionante. 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 agentes activos equivalentes biológicos como progesterona (ver requerimiento técnico No. 054 de 25/01/2007).

Y si bien la demandante acompañó una explicación fundada sobre el efecto inesperado y sorprendente que proporcionaba la composición reivindicada frente a lo divulgado en el arte previo citado por la Superintendencia mediante el memorial de fecha 31 de enero de 2006 enfocó el problema técnico hacia la presunta falta de estabilidad de drospirenona en medio ácido por lo que era necesario reducir su tamaño de partícula a niveles micronizados, cuando con los hallazgos divulgados en la memoria descriptiva se tocaba el tema de la velocidad de disolución y biodisponibilidad del activo.

Por otra parte, en el folio 413 de la citada respuesta el solicitante en su momento indicó que esta solución tampoco podía resultar evidente porque los hallazgos en las pruebas de velocidad de disolución le permitían inferir al técnico con habilidad media en la materia que la aplicación de la técnica de la micronización sobre drospirenona no era recomendable porque conduciría al detrimento en la biodisponibilidad del activo, basándose en las curvas de disolución 1, 2 y 3 aportadas con la respuesta, cuando lo que razonablemente se comprende a partir de la memoria descriptiva de la solicitud originalmente aportada es que al disminuir el tamaño de partícula se incrementa la velocidad de disolución del activo, lo que conlleva a una alta biodisponibilidad del compuesto drospirenona (ver folio 19, página 13 del capítulo descriptivo líneas 1 a 7 y ejemplo 4 de la solicitud en los folios 23 y 24, páginas 17 y 18) y cuando de allí se entiende que el enfoque fundamental de la invención gira alrededor del método de contracepción basado en la administración de las formulaciones.

Y si bien es cierto, que es posible aportar explicaciones relacionadas con el efecto inesperado con el fin de coadyuvar en el análisis del mérito inventivo de la solicitud, con la presentación de este material no se pueden aportar hechos nuevos que no hubiesen sido objeto de divulgación suficiente en la memoria descriptiva de la solicitud, porque como lo señala el artículo 28 de la Decisión 486 con la presentación del capítulo descriptivo es preciso señalar el propósito de la invención y asegurar que la solicitud contiene la información suficiente para conocer el aporte que se está haciendo a la tecnología. Así, las explicaciones y ensayos deben resultar razonables y acordes con la invención divulgada, sin entrañar consideraciones que no formaron parte del sustento descriptivo originalmente aportado.

5. Frente a la presentación de solicitudes foráneas. "(...) en otras Oficinas de Patentes del mundo BAYER SHERING también ha presentado argumentos similares a los objetados por la SIC. Sin embargo, en estos países pareciera que los examinadores a cargo de la solicitud han comprendido perfectamente el tema de la inestabilidad en ácido de la drospirenona y lo han reconocido como el problema principal que pretende resolver el presente invento.

Además, cabe resaltar que la SIC no mencionó con anterioridad el tema relacionado con la falta de consistencia en los argumentos del solicitante, sino solamente una vez que la solicitud ha sido denegada".

La Oficina:

En lo que respecta a la práctica de oficinas de patentes foráneas esta Superintendencia desea reiterar el principio de independencia aplicado en las decisiones relacionadas con la concesión de derechos de exclusividad. Lo anterior, teniendo en cuenta que los documentos que fueron catalogados como arte previo y cercano a la invención por la Superintendencia no son los

mismos sobre los cuales fundamentó su decisión la oficina Europea. Y por otra parte, si bien en los Estados Unidos se concedió el privilegio por parte de la oficina de patentes para la materia equivalente a la estudiada en el presente caso, el acto de concesión fue revisado por la Corte Federal de Apelaciones y mediante fallo 2008-1282 decidió la controversia suscitada entre Bayer Schering Pharma AG y Barr Laboratories, Inc. en contra de las pretensiones de Bayer Schering Pharma AG, por considerar que la materia carecía de mérito inventivo y respondía al criterio de lo obvio de intentar, por lo que no es posible afirmar de forma absoluta que los criterios de patentabilidad, por ser análogos, deben llevar a las mismas conclusiones y que examinadores de otras latitudes han comprendido a la perfección el tema al punto de conceder el privilegio.

En cuanto al argumento del accionante sobre la falta de comunicación de las inconsistencias en los argumentos del solicitante, sino solamente una vez que la solicitud fue denegada, es pertinente señalar que los fundamentos técnicos que conducen a la decisión de negar el derecho de exclusividad por la Superintendencia se encuentran en las enseñanzas de los documentos D1, D2, o bien D3 y en la especial información revelada por el documento D4 en lo que concierne a la aplicación de la técnica de la micronización y de esta manera se indicó en los estudios previos en los que se analizó el requisito de nivel inventivo. Las inconsistencias señaladas se indicaron como parte de la respuesta a los argumentos del señor solicitante y no constituyen el motivo fundamental que diera origen a la decisión, toda vez que fue la ausencia de mérito inventivo en virtud de las enseñanzas de las publicaciones lo que dio lugar a la decisión de negación.

6. Frente a las enseñanzas de los documentos del estado del arte. *"BAYER SHERING argumentó extensamente que si bien D1 a D3 divulgan una combinación de drospirenona (no micronizada) y etinilestradiol, éstos no proporcionan información alguna sobre cómo alcanzar una mayor efectividad empleando la misma dosis. En el caso particular de los documentos D1 y D2, BAYER SHERING manifestó que estos documentos son más bien especulativos pues no proporcionan datos experimentales que demuestren que al emplear drospirenona y etinilestradiol en las cantidades allí indicadas, se obtenga una anticoncepción oral confiable. Por consiguiente, D1 y D2 no brindan a la persona medianamente versada en la materia una información o guía útil respecto de qué dosis debe ser empleada".*

La Oficina:

Esta Superintendencia demostró que las cantidades y proporciones de los agentes activos combinados fueron divulgadas por el estado del arte.

Materia Reivindicada	D1 (WO9804267)	D2 (WO9804269)	D3 (Artículo 1)	D4 (Artículo 2)
Composición farmacéutica	Combinación farmacológica	Combinación farmacológica – método contraceptivo	Combinación farmacológica – estudio eficacia contraceptiva	Efecto de la micronización en absorción de progestágenos
Drospirenona 2 mg hasta 4 mg	Drospirenona 250µg – 4mg	Drospirenona 250µg-4mg	Drospirenona 3mg	-
Etinilestradiol 0,01 mg hasta 0,05 mg	Etinilestradiol 10 - 20µg	Etinilestradiol 10 - 20µg	Etinilestradiol 30µg	-
Drospirenona área superficial mayor que	-	-	-	Progesterona tamaño de partícula

Materia Reivindicada	D1 (WO9804267)	D2 (WO9804269)	D3 (Artículo 1)	D4 (Artículo 2)
10,000 cm ² /g				micronizado

Como se demuestra en la tabla, los documentos D1 y D2 contemplan el límite superior del rango establecido para la dosis administrada de drospirenona, así como en el caso del activo etinilestradiol. Bastará con realizar la conversión de las unidades de microgramo (µg) a miligramo (mg) para comprender que el estado del arte no especula la dosis requerida para lograr un efecto anticonceptivo confiable.

De hecho, el documento D3 pretende demostrar el efecto causado por el contraceptivo Drospirenona sobre el sistema renina-aldosterona, el peso corporal, la presión sanguínea, la tolerancia a la glucosa y el metabolismo lipídico cuando se combina el progestágeno Drospirenona con etinilestradiol. Para ello los investigadores administraron a 4 grupos de 20 mujeres cada uno, dosis de 30µg de etinilestradiol más 3 mg de Drospirenona, 20µg de etinilestradiol más 3 mg de Drospirenona, 15µg de etinilestradiol más 3 mg de Drospirenona. Al grupo control se le administró 30µg de etinilestradiol más 150µg de levonorgestrol por un periodo de 6 meses. El objetivo del citado estudio consiste en evaluar el efecto de la combinación drospirenona + etinilestradiol por lo que no se puede afirmar que no existe evidencia científica eficacia contraceptiva de la mezcla de activos.

7. Frente a la eficacia de la formulación: “(...) la SIC confía ciegamente en la eficacia no demostrada de las dosis bajas de drospirenona mencionadas en los documentos D1 y D2, y desestima los datos científicamente probados que se incluyen en la solicitud en litigio y que demuestran claramente que se requiere un nivel de dosificación mínimo de drospirenona (2mg) -que es mucho mayor (aproximadamente 10 veces mayor) que las dosis bajas divulgadas en D1 y D2- para lograr una actividad anticonceptiva confiable. De hecho, en el Ejemplo 5 de la solicitud en litigio se describe un estudio in vivo en el que se evalúan formulaciones que contienen 2 y 3 mg de drospirenona (micronizada). Los datos obtenidos en este ejemplo demuestran que la formulación de 2mg de drospirenona se encontraba en la región umbral de la inhibición de la ovulación, mientras que la formulación de 3mg tenía un efecto de inhibición de la ovulación que fue demostrable en todos los casos”.

“(…) ninguno de los documentos D1 y D2 contiene evidencia experimental alguna que demuestre que estas dosis proporcionan una anticoncepción confiable”

La Oficina:

Como se indicó en el acápite anterior, la información divulgada en los antecedentes se maneja con el mismo sistema que se reivindica por la solicitud, es decir, en términos de un rango de dosificación expresado en microgramos (µg), por lo que bastará con la conversión correspondiente para que la persona con habilidad media pueda concluir que coinciden con el rango previsto por el solicitante cuando definió la dosis para la combinación de agentes contraceptivos.

Adicionalmente, en la publicación D3 se encuentra evidencia experimental que acredita la eficacia contraceptiva de la combinación drospirenona + etinilestradiol, dado que allí se evalúa su efecto sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el peso corporal, la presión arterial, la tolerancia a la glucosa y el metabolismo de lípidos.

8. Frente a la presunta naturaleza especulativa de las enseñanzas de los documentos D1 y D2: “(...) El hecho de que el documento D3 haya sido

publicado en 1995, es decir, antes de la fecha de presentación de los documentos D1 y D2, confirma la naturaleza especulativa de los documentos D1 y D2. Tal como se mencionó anteriormente, D1 y D2 divulgan una dosis de sólo 1 mg de drospirenona como la dosis particularmente preferida. Esta dosis se encuentra claramente por debajo de la dosis umbral de 2mg que describe el documento D3, que es anterior a D1 y D2".

La Oficina:

Esta Superintendencia no coincide con los argumentos del señor accionante sobre el régimen de dosificación que presentan las publicaciones del estado del arte D1, D2 o bien D3 para el caso de la combinación drospirenona + etinilestradiol.

Como se ha venido señalando cuando en las publicaciones se contemplan dosis mínimas de drospirenona cercanas al rango comprendido entre 250µg – 4mg para drospirenona y de 10 - 20µg para etinil estradiol, por lo que al comparar estas dosis con las establecidas por el accionante, a saber:

Drospirenona de 2 mg hasta 4 mg
Etinilestradiol de 0,01 mg hasta 0,05 mg

Se concluye que el rango citado por la materia reivindicada se encuentra incluido dentro de los rangos divulgados en las publicaciones del estado del arte.

Y al argumentar que los datos de dosificación citados en D1 y D2 son especulativos porque comprenden dosis muy pequeñas que se encuentran muy por debajo de la dosis umbral indicada por el accionante (2mg), el accionante desconoce que en el caso de la publicación D1 - WO9804267- se revela un método para inducir la contracepción que consiste en administrar un progestágeno como drospirenona en concentración de 250µg a 4mg, en combinación con un estrógeno como etinil-estradiol en concentración de 10 a 20µg. En la primera etapa del tratamiento que presenta una duración de 23 a 25 días, empezando el primer día del ciclo menstrual, se administra la combinación farmacológica del estrógeno etinil-estradiol en concentraciones de 5 a 15µg y el progestágeno Drospirenona en concentraciones de 250µg a 4mg y durante los siguientes 3 a 5 días se administra el estrógeno etinil-estradiol para completar 28 días del ciclo menstrual, es decir, se trata de un paquete comercial, que comprende formulaciones que contienen dosis variables y un régimen monofásico, con el que se asegura la efectividad del tratamiento contraceptivo.

Y que en el caso de D2 –WO9804269 – se divulga un método y paquete comercial que comprende la progestina: drospirenona y el gestágeno: etinilestradiol. Además, allí se divulga que las dosis diarias entre 250µg a 4mg de drospirenona y de un estrógeno como etinil-estradiol en dosis diarias de 10 a 20µg durante un periodo de 23 a 25 días comenzando el primer día del ciclo menstrual asegura el efecto contraceptivo, lo anterior, en razón a que se trata de una combinación monofase, según los hallazgos reportados en 1998.

En este orden de ideas, la Superintendencia considera relevantes las enseñanzas de los documentos citados, como quiera que corresponde no sólo al diseño de formulaciones sino a los paquetes comerciales diseñados por American Home Products Corporation.

9. Frente a la aplicación de la técnica de reducción del tamaño de partícula: *"(...)aún cuando los documentos D1 a D3 describen la asociación de drospirenona con etinilestradiol, ninguno de ellos describe o sugiere micronizar la drospirenona con el fin de aumentar su biodisponibilidad oral, pues tal como se indica en la página 5 de la solicitud en litigio, y tal como se menciona en los escritos previos del solicitante, la drospirenona se isomeriza rápidamente en condiciones ácidas para formar un isómero inactivo. Por consiguiente, las enseñanzas de los documentos D1 a D3, ya sea en forma individual o en combinación con el documento D457, no habrían motivado a la persona medianamente versada en la materia- que sabía de la inestabilidad en medio ácido de la drospirenona a micronizarla, pues esta persona habría esperado que un porcentaje mayor del ingrediente activo se disolviera al hacer contacto con el fluido gástrico después de la administración oral y que, como consecuencia de ello, se formara una proporción mayor del isómero inactivo".*

La Oficina:

Esta Superintendencia reconoció que las composiciones farmacéuticas que contienen la asociación farmacológica drospirenona – etinilestradiol en tamaños micronizados reivindicados son nuevas porque ninguno de los documentos D1, D2 o D3 divulgan que se hubiese aplicado la técnica de micronización al activo drospirenona.

Sin embargo, no ocurre lo mismo con el mérito inventivo de la materia reivindicado en razón a que las asociaciones farmacológicas que resultan de combinar de 2 mg hasta 4 mg de drospirenona (micronizado) + de 0,01 mg hasta 0,05 mg de etinilestradiol se derivan en forma evidente del estado del arte porque cada uno de los documentos D1, D2 y D3 ya señalaban los resultados superiores que se alcanzaban, sobre el control de la concepción, cuando se lograba asociar el progestágeno: Drospirenona y el estrógeno: etinilestradiol, tan es así que se llegó a estudiar el efecto de la administración combinada de los fármacos sobre parámetros clínicos como la presión arterial, el peso corporal, la tolerancia a la glucosa, entre otros. Y por otro lado, al combinar de manera individual e independiente la materia comprendida en cada uno de los documentos D1, D2 ó D3 con aquella divulgada en la anterioridad D4 es posible derivar del estado del arte que una de las formas más comunes y de primera elección para mejorar la solubilidad de un fármaco en un medio acuoso soluble consiste en disminuir su tamaño de partícula y qué mejor que esta técnica para mejorar la biodisponibilidad de fármacos con actividad análoga a la drospirenona como la progesterona.

En el artículo 2 – ver folios 362 a 365 - se hace evidente que la absorción de un fármaco administrado por vía oral se encuentra limitada por su velocidad de disolución, y este hecho se relaciona directamente al área superficial de las partículas. Así, para conseguir un incremento en la velocidad de disolución es necesario disminuir el tamaño de partícula mediante técnicas como la micronización, ya que es se aumenta el área superficial de las partículas de fármaco con la disminución del tamaño de partícula. No en vano el artículo D4 trata sobre el aumento en la biodisponibilidad del fármaco – progesterona - cuando se administra en formulaciones farmacéuticas mediante la micronización de las partículas de la sustancia activa presentes en el sistema de entrega. Y además de estudiar el efecto causado por la micronización Joel Hargrove y colaboradores en D4 refieren los estudios de Maxson sobre el efecto causado sobre la biodisponibilidad de progesterona cuando se microniza el tamaño del activo (ver referencia bibliográfica 11 en D4 folio 365).

También, la bibliografía básica utilizada en el estudio de los fenómenos farmacotécnicos señala que un mecanismo eficaz para acelerar la disolución de un fármaco consiste en la reducción del tamaño de materiales sólidos por pulverización, micronización, nanoparticularización, etc.

Dichas técnicas permiten aumentar la superficie específica del sólido para lograr un aumento en la dispersabilidad y velocidad de disolución, seguida de una absorción mejor y en consecuencia, de una mayor biodisponibilidad, por lo que no se puede concluir que la materia reivindicada presenta mérito inventivo como quiera que existe evidencia técnica en la que se indica que corresponde a la aplicación de medios técnicos conocidos para lograr efectos técnicos previstos sobre la biodisponibilidad de las formulaciones.

Y aún cuando en los documentos no se mencione el problema técnico que indicara el accionante mediante el memorial de respuesta de fecha 31 de enero de 2006 es decir, la influencia del pH y la isomerización de drospirenona, la práctica de las oficinas de patentes ha sido enfática al señalar que para la selección de documentos más cercanos a la invención, las oficinas de patentes deben considerar si en los documentos del estado del arte existen elementos que se acercan a la caracterización de la materia reivindicada y se encuentra en el mismo campo técnico de la invención, es decir, como ocurre en el presente caso: el control anticonceptivo mediante la administración de progestágenos y estrógenos como drospirenona + etinilestradiol. En este orden de ideas, los documentos no necesariamente deben solucionar el mismo problema planteado por el accionante, basta con que traten de solucionar un problema técnico semejante como ocurre en el caso de la publicación D4 con la aplicación de la técnica de micronización para el progestágeno progesterona con el fin de aumentar su biodisponibilidad, o con los antecedentes D1, D2 o D3 que indican la eficacia de la combinación contraceptiva.

10. Frente a las enseñanzas de D4: "(...) el solicitante nunca cuestionó el hecho de que la micronización de fármacos estables en medio ácido, tales como la progesterona (tal como se explica en la publicación de Hargrove et al. (D4)), produjera un efecto positivo en la biodisponibilidad de dichos fármacos (ver punto 3.12.4. arriba).

Sin embargo, ninguno de los documentos del arte previo contempla la aplicación de la técnica de micronización a una progestina inestable en medio ácido tal como la drospirenona, la cual debe ser administrada como anticonceptivo oral en dosis muy bajas. Por consiguiente, lo que debe analizar la SIC es si la persona medianamente versada en el arte, con base en sus conocimientos generales y a las enseñanzas del arte previo, habría micronizado la drospirenona con la expectativa de incrementar la biodisponibilidad oral del fármaco".

"(...) el solicitante presentó ante la SIC una explicación clara de las diferencias esenciales entre la progesterona y la drospirenona en lo que se refiere a la estabilidad en medio ácido y a la vía metabólica, destacando que se deben resolver diferentes problemas para cada fármaco con el fin de alcanzar una biodisponibilidad más alta, en particular teniendo en cuenta que la progesterona es perfectamente estable en condiciones ácidas tales como las que predominan en el estómago".

La Oficina:

Como se ha venido señalando en acápites anteriores, el accionante intenta censurar las enseñanzas de las publicaciones citadas en el examen porque no resuelven el mismo problema técnico que él planteó mediante el memorial de respuesta de fecha 31 de enero de 2006. De esta manera se entiende que argumente que nunca cuestionó el hecho de que la micronización de fármacos estables en medio ácido, tales como la

progesterona según la publicación de Hargrove y colaboradores (D4) produjera un efecto positivo en la biodisponibilidad de dichos fármacos y luego afirme que en razón a que ninguno de los documentos del arte previo contemplaba la aplicación de la técnica de micronización a una progestina inestable en medio ácido tal como la drospirenona sus enseñanzas no pueden considerarse cercanas ni relevantes para la persona versada en ciencias farmacéuticas.

Esta Superintendencia no coincide con el argumento del accionante en el sentido que demostró que el efecto técnico causado por la aplicación de la técnica de la micronización fue previsto en publicaciones del estado del arte (D4), además demostró que tanto los elementos que componían la mezcla como su dosificación fue anticipada por las enseñanzas de los documentos D1, D2 o bien D3. Así, bajo el entendido que para evaluar el mérito inventivo se debe definir el problema sin elementos de la solución y que al tener en cuenta el estado de la técnica en su conjunto: [D1 junto con D4] o [D2 junto con D4], o bien [D3 junto con D4] existía una indicación clara que llevaba a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el tamaño de drospirenona teniendo en cuenta las enseñanzas de D4 con el fin de resolver el problema técnico, de tal forma que se llegaba a un resultado que se encontraba incluido al tenor de las reivindicaciones y que por consiguiente la solución planteada resultaba predecible en virtud de la experiencia del farmacéutico, la conclusión no puede ser diferente a calificar la materia reivindicada como carente de mérito inventivo.

11. Frente a las propiedades fisicoquímicas del activo drospirenona con respecto a progesterona y el problema técnico que se pretende resolver: *"(...) las propiedades físico-químicas de la progesterona son marcadamente diferentes de las de la drospirenona y, más aún, la progesterona es perfectamente estable en condiciones ácidas tales como las que predominan en el estómago.*

"(...) cabe concluir que la progesterona y la drospirenona son completamente diferentes en lo que respecta a la estabilidad en medio ácido. Así, la persona medianamente versada en la materia no se habría basado en las enseñanzas del documento D4 para resolver el problema referente a evitar la pérdida de drospirenona disuelta y terapéuticamente activa en un medio ácido a fin de obtener una biodisponibilidad alta de este fármaco. Existen diversos factores, tales como la estabilidad química y/o metabólica del fármaco, que determinan si un fármaco en particular tiene una biodisponibilidad alta o baja cuando es administrado por vía oral".

"(...) el problema a resolver respecto de la progesterona es la baja absorción debida a la degradación metabólica en el intestino y a la evacuación hepática alta. Tal como se desprende de los párrafos citados, la destrucción de la progesterona terapéuticamente activa se produce en el intestino, mientras que la destrucción (dependiente de las condiciones ácidas) de la drospirenona se produce en el fluido gástrico (estómago), es decir, mucho antes de entrar en el intestino delgado. Por ende, el problema resuelto en D4 es muy distinto del problema que pretendieron resolver los presentes inventores, teniendo en cuenta que el problema principal de la drospirenona es que se transforma en un isómero inactivo en el estómago. Así, la inactivación de la drospirenona ocurre antes de que el fármaco 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 para cada fármaco a los fines de alcanzar una biodisponibilidad más alta. Ciertamente, D4 no enseña cómo eludir la inactivación catalizada por ácido de la drospirenona. Por consiguiente, la persona medianamente versada en la materia habría sabido que la solución empleada para aumentar la biodisponibilidad de la progesterona no puede ser trasladada directamente a la drospirenona".

"(...) el documento D4 enseña que la biodisponibilidad oral de la progesterona puede ser incrementada a través de la micronización. Sin embargo, la progesterona es perfectamente estable en medio ácido. D4 no brinda información alguna respecto de qué pasaría si se microniza una progestina que es inestable en el medio ácido del estómago. Por consiguiente, el documento D4 no habría motivado a la persona medianamente versada en la materia, que sabe de la inestabilidad de la drospirenona en medio ácido, a proporcionar la composición de drospirenona micronizada del presente invento. Por el contrario, al micronizar la drospirenona la persona medianamente versada en la materia esperaría la desactivación catalizada por ácidos de la drospirenona y, por consiguiente, una disminución de su biodisponibilidad oral".

La Oficina:

El argumento que señala el accionante 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 conseguir un aumento considerable en los parámetros farmacocinéticos de los agentes activos, tal es el caso de la biodisponibilidad.

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 refiere el accionante 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.

Frente al estudio que aporta el señor solicitante realizado por *Nickish et al* (folios 581 a 590) esta Superintendencia se permite señalar que al evaluarlo a la luz de los estudios publicados por Krause I y II y Jakobs, junto al de Johannes Tack, hallazgos que tuviera en cuenta la Corte Federal de Apelaciones de los Estados Unidos para revocar el privilegio de patente originalmente concedido, es posible concluir que la aplicación de la técnica de micronización se encontraba dentro de las alternativas previstas por el estado del arte para conseguir el incremento en la biodisponibilidad de drospirenona.

De acuerdo con el señor accionante el estudio *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 horas³. Mientras que en el estudio realizado por *Krause I y II* y *Jakobs*⁴ sobre el metabolito de la drospirenona, espironenona y los datos reportados por *Johannes Tack* sobre la estabilidad de la drospirenona en pH 1, en un estudio en el que simulan las condiciones del pH estomacal, se concluye que 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.

En este orden de ideas, no es paradójico el resultado que se encuentra con la micronización del activo en especial en lo que atiende a los señalamientos de *Bauer y Alton* ya que lo que ocurre es que al acelerar el proceso de difusión pasiva de la molécula drospirenona, por efecto de la micronización y del aumento en la velocidad de disolución, se reduce el tiempo requerido para absorción al punto que le gana la batalla al proceso de inactivación por efecto de la isomerización, por lo que el resultado que establece el accionante 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 por eventuales descomposiciones y transformaciones fisicoquímicas asociadas al metabolismo. Y este resultado es una clara demostración del efecto causado por la reducción en el tamaño de partícula sobre la biodisponibilidad del activo, tal y como se indicara para el caso de progesterona que sufre pérdida de la vida media intestinal por efecto del pH.

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

³ Nickish Klaus et. al. Säure-katalysierte umlagerungen von 15 β ,16 β -methylen-17 α -pregnen-21,17-carbolacton-derivaten. Tetrahedron letters, vol. 27, No. 45, pp. 5463-5466, 1986. Folios 581 a 584. Traducción oficial folios 585 a 590.

⁴ 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.

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.

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).

En este orden de ideas, 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 y la progesterona no se descomponga en la misma área del tracto gastrointestinal. Y para la Corte Federal de Apelaciones esta conclusión resulta correcta en virtud de los hallazgos de Krause, Jakobs y Tack.

12. Frente a las consideraciones del documento Bauer y Aulton: "(...) la SIC ignoró completamente las advertencias de Bauer y Aulton respecto de la micronización de fármacos sensibles al ácido (este tema fue ampliamente discutido en el Recurso de Reposición interpuesto). En la página 205 del libro de Bauer y colaboradores se describe, a modo de regla general, que no es deseable una disolución demasiado rápida de los compuestos que no son estables en las condiciones (ácidas) que imperan en el estómago, pues esta situación conduce, en la mayoría de los casos, a una disminución de la biodisponibilidad".

"(...) si bien la micronización era una herramienta disponible (por ejemplo, a partir de D4), para el técnico versado en la materia a la fecha de prioridad de la patente cuestionada, la persona medianamente versada en la materia, que a partir de las enseñanzas de Nickisch et al. y de la solicitud internacional WO 98/06738 sabía que la drospirenona se transforma fácilmente en un isómero terapéuticamente inactivo en las condiciones ácidas que imperan en el estómago, no habría considerado que la micronización fuera una técnica apropiada para el caso de la drospirenona. Esto es exactamente lo que manifestó la División Europea de Oposiciones en su decisión (véase la página 4, líneas 20 a 23) de rechazar la oposición presentada en contra de la patente europea EP 1214076B 166, equivalente a la solicitud colombiana No 00-065.489".

"(...) la micronización puede ser considerada como una herramienta general para aumentar la velocidad de disolución de un fármaco en el estómago y así producir un aumento de su biodisponibilidad. Sin embargo, si el fármaco no es estable en el estómago, la persona medianamente versada en la materia juzgaría a esta herramienta (general) como inaplicable al fármaco en cuestión.

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

La Oficina:

Esta Superintendencia no coincide con el argumento del accionante en el sentido que se hiciera de plano caso omiso respecto de las advertencias de Bauer y Aulton frente a la micronización de fármacos sensibles al ácido. Lo que ocurre en el presente caso es que en ninguno de los apartes de la memoria descriptiva de la solicitud se indica que la técnica de la micronización estuviera penalizada por el hecho de que probablemente indujera inestabilidad del principio activo de forma más acelerada.

Como se ha señalado en repetidas oportunidades 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 que existía el prejuicio técnico asociado a la no utilización de la técnica porque ésta solo incrementaría el riesgo de inestabilidad. 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, aunque continúe afirmando que la Superintendencia además de estudiar el capítulo descriptivo de la solicitud deba estudiar todas las referencias bibliográficas citadas con el fin de poder comprender claramente el contenido, alcance y solución que aporta la invención al estado de la técnica, carga que para la oficina de patentes resulta poco razonable.

En este orden de ideas la Superintendencia le indicó al señor solicitante en su momento que existía 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 encontraba fuera del contexto originalmente señalado en el capítulo descriptivo de la solicitud (ver folios 7 a 27 de la solicitud).

Esta Superintendencia desea reiterar que no son razonables las afirmaciones del accionante en el sentido que la falta de conocimiento sobre este nuevo problema técnico constituya 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 pretendía resolver con los resultados de investigación reivindicados en la solicitud 00-65489.

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 accionante. 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 asociados a la absorción de la progesterona, por lo que con estos estudios se superan los prejuicios técnicos señalados por *Bauer y Aulton* respecto de la micronización de fármacos sensibles al ácido como drospirenona, como quiera que al incrementar la velocidad de disolución se reduce el tiempo de exposición al ácido de drospirenona y con ello la eventual inactivación por transformación al isómero inactivo.

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 mediante la aplicación de la técnica de la micronización que permitía 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.

13. Frente a las presuntas afirmaciones de la SIC frente al proceso de micronización: "(...) La SIC se equivoca abiertamente al afirmar que en el proceso de micronización, la diferencia en el caso de la drospirenona es que la formación de isómeros en medio ácido dificulta la disolución del agente y reducen de manera considerable su solubilidad y tránsito a través de la barrera gastrointestinal.

Estos argumentos demuestran el conocimiento incompleto de la SIC respecto del proceso de isomerización de la drospirenona. En primer lugar, la SIC debe comprender que la drospirenona, para poder ser isomerizada, debe disolverse primero en los fluidos gástricos. Por consiguiente, y contrariamente a lo declarado erróneamente por la SIC, la isomerización no reduce la solubilidad de la drospirenona. La SIC debería citar la fuente en la cual se basó para llegar a las conclusiones erróneas que expone.

Similarmente, la SIC debería indicar qué documento del arte previo menciona que el primer paso para resolver el problema de la inestabilidad en medio ácido de la drospirenona fue la aplicación de la técnica del recubrimiento entérico".

Es evidente que la SIC está usando el camino de la invención divulgada en la solicitud en litigio, tal como se discutió durante el proceso judicial en los Estados Unidos, para desestimar la patentabilidad de la misma. La SIC no aparta lo que aprendió de los presentes inventores de lo que el arte previo le habría enseñado a la persona medianamente versada en la materia al momento de presentar la solicitud en litigio. Por consiguiente, la SIC está realizando un análisis ex post-facto".

La Oficina:

La Superintendencia no afirmó que en el proceso de micronización de drospirenona la diferencia fundamental tuviera que ver con la formación de isómeros en medio ácido y que en consideración a ello se dificultara la disolución del agente porque se reducía de manera considerable su solubilidad y tránsito a través de la barrera gastrointestinal.

Lo que se afirmó en la oportunidad jurídica es que al disminuir el tiempo de permanencia del agente activo en contacto con el pH ácido se reduce el riesgo de isomerización y esto se logra con el incremento en la velocidad de disolución por reducción del tamaño de partícula. También se afirmó que la absorción de un fármaco, administrado por vía oral se encuentra limitada por su velocidad de disolución, velocidad que se relaciona con el área superficial de las partículas, cuando en la Resolución de Negación se hizo referencia a los hallazgos reportados en la publicación D4.

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.

Ahora bien, cuando el accionante afirma que la Superintendencia desconoce por completo el mecanismo por el cual cursa la isomerización del activo drospirenona, coincide con el argumento de la oficina de patentes en el sentido que existían inconsistencias entre la memoria descriptiva y los hallazgos aportados con posterioridad mediante el memorial de fecha 31 de enero de 2006 porque allí no se menciona nada en cuanto al mecanismo mediante el cual cursa este proceso de transformación química, inconsistencias derivadas de la falta de divulgación para conocer el aporte que la solicitud hace a la tecnología, por lo que contrario a señalar la falta de conocimiento de la Superintendencia el solicitante debió sustentar el problema técnico y el salto cualitativo en la regla técnica atribuido a la modificación del tamaño de partícula de uno de los activos combinados dentro de un paquete contraceptivo previsto en el estado del arte como es el obtenido al combinar drospirenona + etinilestradiol.

Y como se indicó en acápites anteriores, esta Superintendencia no realizó un estudio de patentabilidad retrospectivo basándose en el resultado que presentara el accionante como si se tratar de armar un rompecabezas porque en virtud de los documentos logró demostrar que la combinación de sustancias se encontraba divulgada y la ausencia de efecto técnico inesperado.

14. Frente a la solubilidad de drospirenona: "(...) la solubilidad de la drospirenona no se modifica con la micronización. La solubilidad de la drospirenona tiene un valor determinado y depende principalmente de la temperatura. La micronización, en cambio, influye marcadamente sobre la velocidad con la cual se disuelve el fármaco, es decir, la drospirenona micronizada se disuelve más rápido que la drospirenona no micronizada, pero esto no modifica la cantidad de drospirenona que entra en solución a la temperatura dada. Además, y tal como se mencionó más arriba, la labilidad en medio ácido de la drospirenona no tiene efecto alguno sobre su solubilidad en medio ácido, pero sí afecta la inactivación del fármaco a través de la isomerización".

La Oficina:

Nuevamente esta Superintendencia desea poner de presente que lo afirmado durante la actuación administrativa se relaciona con el efecto del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución, efecto probado con las enseñanzas de la publicación D4.

Lo afirmado en términos de solubilidad corresponde a los hallazgos del estudio "Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size" (D4) con el que se 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 se evidenciaba era la consecuencia final de la aplicación de la técnica para el caso de progesterona.

Ahora bien, existen estudios en ciencias farmacéuticas que indican que al aumentar el área superficial de las partículas con la disminución de su tamaño, se pueden lograr velocidades de disolución mayores como el divulgado en D4 para la progesterona. Este efecto se pone de relieve por la velocidad de disolución observada después de la micronización de ciertos fármacos escasamente solubles en oposición a la forma regularmente molida. Otro mecanismo señalado por la farmacotécnica de Remington⁵ en cuanto a la reducción del tamaño de partícula y la mejora notable en la disolución se basa en el incremento de la solubilidad del fármaco, según la ecuación de *Ostwald-Freundlich* la solubilidad es inversamente proporcional al radio de las partículas, por lo que es posible afirmar que al reducir las partículas a un micronivel se pueden producir cambios en la solubilidad. En este orden de ideas resulta equivocado afirmar que la solubilidad de un activo solo se encuentra modificada por la temperatura de la solución.

15. Frente a la presunta ausencia de evidencia científica en los argumentos de la SIC: "(...) el análisis equivocado de la SIC se basa en el dato de que el 21% de la drospirenona se isomeriza en los fluidos gástricos después de 10 minutos para afirmar, sin base científica alguna, que era razonable pensar que el 79% restante de drospirenona se liberaría inmediatamente en el intestino delgado antes de isomerizarse".

"(...) cabe resaltar que la SIC no ofrece ninguna evidencia científica que respalde este argumento. En segundo lugar, es preciso destacar que en su análisis la SIC no ha tenido en cuenta el tiempo de evacuación gástrica del estómago.

"Considerando que la cantidad de drospirenona absorbida en el estómago es muy pequeña, y recordando que, por lo general, el fármaco permanece en el estómago durante aproximadamente 1.5 horas antes de ingresar al intestino delgado que es el sitio principal de absorción (tal como lo indica Aulton en la página 138 de su libro), se llega a la conclusión de que una parte importante de drospirenona disuelta, que tiene una vida media en el estómago de 30 minutos, se isomerizaría antes de ser absorbida".

La Oficina:

⁵ Gennaro A. Remington Farmacia. Tomo I. Folios 870 a 872. Editorial Médica Panamericana. Publicación 1998 – ver folios 870 a 871 -.

Al respecto es pertinente señalar que la Superintendencia fundamentó sus conclusiones en los hallazgos que aportara el solicitante, con motivo de la respuesta al requerimiento técnico por artículo 45 allegada mediante memorial de fecha 31 de enero de 2006, en lo que respecta a los estudios de Bauer y Alton.

También se fundamenta en el estudio que aportó el solicitante en su momento y que fue realizado por *Nickish et al* (folios 581 a 590) en el que se indica que el proceso de isomerización del agente activo drospirenona catalizado por ácido ocurre en un lapso de tres horas.

Mientras que con base en los datos del estudio realizado por *Krause I y II y Jakobs*⁶ sobre el metabolito de la drospirenona, espironenona, estudio que fue tenido en cuenta por la Corte de Apelaciones de los Estados Unidos para revocar el privilegio de patente, 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, en el que se indica que 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, fue posible concluir que 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 indica 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 aumentar la velocidad de disolución evitan los procesos que *in vivo* generan su transformación química. Y este resultado es una clara demostración del efecto causado por la reducción en el tamaño de partícula sobre la biodisponibilidad del activo.

Las conclusiones a las que llega la Superintendencia evidentemente se fundamentan en la interpretación de los hallazgos de *Krause I y II y Jakobs* y en los datos reportados por *Johannes Tack* sobre la estabilidad de la drospirenona, datos que tuviera en cuenta la Corte federal de Apelaciones del Circuito de Washington para emitir el fallo, sin que ello implique que los motivos que dieron origen a la resolución hubiesen cambiado, toda vez que aún antes que la Corte federal emitiera el fallo, la Superintendencia le había notificado al solicitante su decisión de denegar el privilegio por considerar que se trataba de la aplicación de medios técnicos conocidos divulgados en D4 a una combinación de principios activos prevista por el estado del arte.

Así, las evidencias científicas que reclama el señor accionante se fundamentan en los estudios científicos que publicaran los investigadores *Krause y Jakobs* y en los datos reportados por *Tack* citados en el fallo al que se hizo referencia con motivo del recurso para responder el argumento del señor recurrente en cuanto al principio de independencia de las oficinas de patentes y al hecho de que una concesión foránea no predetermina la suerte de una solicitud en otras latitudes, toda vez que siempre se deberá someter al estudio de patentabilidad correspondiente.

16. Frente al fenómeno de la difusión pasiva: "(...) las afirmaciones de la SIC en el sentido de que el fenómeno ocurrido es que la difusión pasiva de la drospirenona micronizada ocurre en un lapso menor que el proceso de isomerización

⁶ Op. cit 4.

(ver punto 3.12.7. arriba), no está respaldado con datos científicos que demuestren que la micronización produciría el efecto descrito por la SIC en un fármaco lábil en medio ácido tal como la drospirenona.

Tal como se explicó más arriba, la micronización sólo fue realizada y probada en progestinas estables en medio ácido. Nuevamente, la SIC ignora completamente la inestabilidad en ácidos de la drospirenona y desatiende las advertencias de Bauer y Aulton respecto de micronizar fármacos sensibles al ácido"

La Oficina:

Esta Superintendencia se permite señalar que sus argumentos sobre difusión pasiva se fundamentan en los principios básicos del fenómeno de disolución y del estudio de los factores que afectan la velocidad de disolución. En la bibliografía básica relacionada con el tema: Farmacia Remington se establece que:

*"Diversos investigadores han demostrado una mayor velocidad de absorción de fármacos como griseofulvina, después de la micronización. Se han informado efectos similares en cloramfenicol, tetraciclinas, sulfadiazina y acetato de noretisterona. En el caso del cloramfenicol los estudios demostraron que los preparados que contenían partículas más pequeñas (50 - 200µm) eran absorbidos más rápidamente que los preparados con partículas más grandes (400 - 800µm).(...) Más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución"*⁷.

En este orden de ideas, los fenómenos que ocurren en la membrana gastrointestinal ocurren en periodos más cortos cuando la velocidad de disolución se ha incrementado por efecto de la micronización de los agentes activos. La Superintendencia argumentó este mismo efecto para el caso de drospirenona en consideración a los estudios de *Krause I y II, Jakobs y Tack* para drospirenona que se divulgaran con el fallo emitido por la Corte federal de apelaciones del circuito de Washington y que fueron tenidos en cuenta para afirmar que la opción de micronización se encontraba comprendida dentro de las posibilidades con las que habría contado la persona versada en la materia para asegurar el incremento en la biodisponibilidad del activo, argumento similar al señalado por esta Superintendencia cuando trasladó las enseñanzas del documento D4 y estableció con claridad que para progestágenos como progesterona, equivalente biológico de drospirenona, se recurrió a la utilización de la técnica de la micronización con el fin de aumentar la velocidad de disolución, solubilidad y biodisponibilidad del activo, como aplicación de los hallazgos que hubiera hecho Maxson y colaboradores en 1985 para este fármaco⁸, con el fin de solventar los problemas asociados a su corta vida media biológica, comportamiento similar al que presenta drospirenona.

No es correcto argumentar que la Superintendencia desatiende los hallazgos de Bauer y Alton en lo que respecta a inestabilidad en medio ácido de la drospirenona, lo que pretende hacer ver la oficina de patentes con el estudio es que *Krause I y II, Jakobs y Tack* revaluaron estos prejuicios técnicos al

⁷ Op. cit. 5

⁸ Maxson W. S. Hargrove J. T. Bioavailability of oral micronized of progesterone. Fertil Steril 1985; 44: 622-6. Citado en Hargrove Joel T. Absorption of oral progesterone is influenced by vehicle and particle size. Vanderbilt University Medical Center. American Journal Obstret Gynecol. 1989; 161:948-951.

señalar que la estabilidad de la drospirenona en pH 1 en un estudio en el que simulan las condiciones del pH estomacal, permanece hasta después de 10 minutos cuando ocurre el proceso de isomerización del 21% del activo drospirenona y sólo hasta pasados 45 minutos ocurre la isomerización del 50% del activo. Mientras que en 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). De esta manera, con la micronización se reduce el tiempo de permanencia en el medio estomacal y se asegura que no se inactive el agente drospirenona.

17. Frente al fallo de Nulidad proferido por el Tribunal de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos y artículos Krause I y II: *"(...) La SIC también cita el fallo del Tribunal de Apelaciones del Circuito Federal de los Estados Unidos (Corte de Circuito) y los artículos de Krause I y II, pero no analiza estos documentos en detalle. Cabe destacar que todos estos documentos no fueron discutidos por la SIC en sus informes previos y se citan por primera vez en esta etapa final del proceso, cuando todas las instancias administrativas han sido agotadas y a BAYER SCHERING no le queda otra posibilidad para defender su invento que presentar una Demanda de Nulidad y Restablecimiento del Derecho ante el Consejo de Estado"*.

"(...) la SIC ha sido muy injusta en su proceder, pues utilizó esta nueva información en contra de la solicitud sin brindarle a BAYER SCHERING la posibilidad justa de presentar sus argumentos respecto de este material considerado relevante por la SIC antes de que la denegatoria de su solicitud fuera confirmada de manera irreversible Este proceder de la SIC es totalmente tendencioso en contra de BAYER SCHERING Consideramos que la buena fe, lealtad, presunción de verdad, legalidad objetiva e imparcialidad, constituyen los principios básicos del procedimiento administrativo y confiamos en que este Tribunal velará por garantizar tales principios y procederá dentro de las reglas del debido proceso".

La Oficina:

Al respecto es pertinente señalar que los hallazgos de *Krause I y II* y *Jakobs*, así como los estudios de Johannes Tack citados por la Corte de Apelaciones del Circuito Federal de Washington no constituyen los argumentos fundamentales de la Resolución en la que se negó el privilegio de patente en Colombia.

En realidad fueron tomados como parte de la respuesta a los argumentos del solicitante cuando presentó el recurso de reposición en contra de la Resolución donde se negó el privilegio de patente, en el que señaló algunos argumentos frente a las concesiones foráneas para el caso de materia equivalente presentada en países como Canadá, Australia, Estados Unidos, China, en la Unión Europea, Rusia y México, entre otros.

En esta oportunidad la Superintendencia reiteró el principio de independencia para el estudio de los requisitos de patentabilidad contemplado en la Convención de París, e indicó que si bien la decisión de denegar el privilegio de patentes en Colombia fue contraria a la adoptada por oficinas de patentes de otros Estados, fue corroborada por el fallo de la Corte Federal de Apelaciones 2008-1282, por la controversia suscitada entre Bayer Schering Pharma AG y Barr Laboratories, Inc. De esta manera, aún cuando los fallos foráneos no son vinculantes para la oficina colombiana, constituye un claro

indicio de la objetividad con la que se valoró el mérito inventivo de la solicitud presentada.

Por otra parte, es pertinente reiterar que la información correspondiente al fallo no constituye los motivos esenciales que dieron origen a la decisión de negación, toda vez que esta Superintendencia logró demostrar que la combinación de sustancias farmacológicamente activas: drospirenona + etinilestradiol en las proporciones señaladas por el solicitante fueron previstas por el estado del arte, tal y como se establece en las publicaciones D1, D2 o bien D3. Asimismo, se logró demostrar que la aplicación de técnicas de micronización sobre equivalentes biológicos de drospirenona, como es el caso de progesterona, con la intención de lograr incrementos en la velocidad de disolución en parámetros farmacocinéticos como la biodisponibilidad, fue anticipado por el estado del arte, tal y como se logró comprobar con el documento D4 y algunos principios básicos relacionados con la técnica de la micronización.

En consecuencia, al hacer referencia a los fallos foráneos la Superintendencia no modificó las razones que dieron origen a su decisión de negar el privilegio de patente, *contrario sensu*, permitió exponer que en otras latitudes también se consideró como técnicamente factible la posibilidad de intentar la modificación en el tamaño de partícula, en razón a que el resultado y efecto técnico se encontraba previsto en el estado de la técnica.

18. Frente al análisis del mérito inventivo expresado por la Corte del Circuito: *"(...) Respecto del análisis del mérito inventivo, cabe destacar que el fundamento expresado por la Corte de Circuito (compuesta por tres jueces, de los cuales dos fallaron en un sentido, mientras que el juez restante, la juez Newman, falló en sentido contrario) y también por la Corte de Distrito (formada por un único juez) de los Estados Unidos choca casi frontalmente con los principios subyacentes a la práctica aplicada en los países latinoamericanos y en la EPO (Oficina Europea de Patentes), que se expresa en principios tales como el planteamiento "problema-solución" y el planteamiento "could/would" (¿podría hacerlo?/¿lo haría?), siendo ambos planteamientos de gran relevancia para la presente demanda".*

"(...) se advierte respetuosamente a la SIC y al Honorable Consejo de Estado que se debe tener extremo cuidado al aplicar a las presentes actuaciones los razonamientos expresados en el fallo de la Corte de Distrito y la Corte de Circuito de los Estados Unidos. En tal sentido, es preciso destacar que los jueces que emitieron el voto mayoritario de la Corte de Circuito y el juez de la Corte de Distrito cometieron un error de derecho porque su conclusión sobre la falta de actividad inventiva se basa en una aplicación errónea de la doctrina de "lo obvio de intentar".

Al respecto en el caso KSR (KSR Int'l Co. v. Teleflex Inc., 127 S. Ct. 1727, 1739 (2007) se establece lo siguiente:

"Cuando existe una necesidad de diseño o una presión del mercado para resolver un problema y existe una cantidad finita de soluciones predecibles identificadas, una persona normalmente versada en la materia tiene razones suficientes para buscar las opciones conocidas dentro de su habilidad técnica. Si esto conduce al éxito previsto, no es el resultado de la innovación sino de la experiencia y el sentido común".

"Sin embargo, estos Jueces nunca verificaron que Barr hubiera probado con base en evidencia clara y convincente que una persona medianamente versada en la materia supiera en el momento en el que el inventor reivindicó la formulación, que la misma era una solución predecible al problema de la sensibilidad a los ácidos de la drospirenona micronizada. Por el contrario, estos Jueces concluyeron que una persona medianamente versada en el arte comenzaría el proceso de formulación experimentando en seres humanos con diversas formulaciones que incluyan la formulación reivindicada, aún cuando dicha persona medianamente versada en el

arte no pudiera predecir su éxito. Sin embargo, la experimentación sin una expectativa razonable de éxito no es una solución predecible”.

“Tanto la Corte de Distrito como el panel mayoritario de la Corte de Circuito de los Estados Unidos cometieron un error jurídico al cambiar el requisito de “soluciones predecibles” por el concepto de “obvio de intentar” sin una expectativa razonable de éxito con base en las divulgaciones del arte previo”.

La Oficina:

Para esta Superintendencia el fallo emitido por la Corte de Apelaciones del Circuito Federal fundamenta sus conclusiones en los hallazgos que reportara Johannes Tack en 1983 cuando desarrolló la drospirenona e identificó su capacidad contraceptiva. Asimismo, toma en cuenta los hallazgos de *Krause I y II junto a Jakobs* en lo que tiene que ver con la isomerización en medio ácido de drospirenona y en la formación de metabolitos como espirorenona, al señalar que la micronización era una de las estrategias que permitía preservar la biodisponibilidad del agente activo, a fin de reducir el tiempo de contacto con el medio ácido, por lo que era obvio intentar con esta técnica disminuir los problemas asociados al activo.

Por otra parte, la Corte de los Estados Unidos tuvo en cuenta que en el mercado existía un producto farmacéutico genérico aprobado por la FDA y comercializado por Barr Laboratories, dado que la combinación de sustancias activas y su dosificación se encontraba en el estado de la técnica y de ninguna manera podía declararse derecho de exclusividad alguno sobre la combinación de activos en tamaños convencionales. En esta medida, la Corte consideró que el único elemento diferenciador entre la materia reivindicada y el estado de la técnica estribaba en la micronización del tamaño de partícula para el caso de Drospirenona, pero esta solución se encontraba dentro de las soluciones predecibles por una persona del oficio normalmente versada en la materia.

Al respecto esta Superintendencia desea poner de presente que coincide con la conclusión formulada en el fallo de la Corte, en razón a que esta misma tecnología fue aplicada en moléculas biológicamente equivalentes como es el caso de progesterona, consiguiendo el efecto técnico del incremento en la biodisponibilidad por aumento en la velocidad de disolución y reducción del tamaño de partícula, por lo que la persona del oficio podía concluir que el efecto de la aplicación de la técnica había sido previsto y formaba parte de las soluciones predecibles por el estado del arte y la aplicación de la técnica de la micronización constituía lo obvio de intentar en el caso en concreto de drospirenona. Es decir, el estado del arte conducía a la persona versada a recurrir a la técnica de la micronización, a tal punto que esta estrategia permitía comprender cuáles eran los parámetros críticos que se mejoraban con su aplicación, información que formaba parte de los conocimientos de conjunto de la persona del oficio.

Ahora bien, existen ciertos puntos en los que converge el análisis efectuado por la Corte y el formulado por la Superintendencia en lo que atiene a la valoración del mérito inventivo, uno de ellos tiene que ver con el hecho de que el elemento que caracterizan el objeto reivindicado y lo hace nuevo a la luz del estado del arte no puede catalogar inventivo toda vez que se deriva de la aplicación de medios técnicos conocidos sin efecto inesperado alguno, aún cuando Bauer y Aulton señalaran con sus estudios in vitro que era posible y probable que la aplicación de la técnica de la micronización acelerara el proceso de descomposición del agente activo drospirenona.

De hecho, sobre este mismo punto, la Corte de los Estados Unidos señaló que teniendo en cuenta los hallazgos de Krause I y II y Jakobs al comparar el comportamiento in vivo del compuesto espirorenona con el compuesto drospirenona fue posible concluir que presentaba un perfil similar al isomerizarse en pH 1. Y que por tratarse de dos moléculas tan cercanas dado que las dos i) presentaba un nivel de sensibilidad al pH ácido, ii) eran esteroides con propiedades farmacológicas similares, iii) derivados del mismo fármaco, iv) de composición química similar excepto por un enlace y v) pertenecían al mismo grupo de sustancias, era posible extrapolar los hallazgos reportados para espirorenona para el caso de drospirenona, en lo que tiene que ver con la posibilidad de absorción in vivo antes que isomerización.

Este análisis es similar al que planteara esta Superintendencia al comparar el comportamiento de Drospirenona y su equivalente biológico Progesterona, frente al que existía evidencia del efecto positivo causado con la micronización del activo, dada su marcada sensibilidad con los cambios de pH y su corta vida media gastrointestinal. Por otra parte, las dos moléculas son esteroides con propiedades farmacológicas similares y pertenecen a la misma categoría farmacoterapéutica, por lo que la persona del oficio se encontraba en capacidad de anticipar la posibilidad de reducir su tamaño de partícula a fin de lograr incrementos en la biodisponibilidad tal y como lo lograra Maxson y colaboradores en 1985 con el fármaco progesterona⁹, por lo que no sólo podían extrapolarse los resultados del comportamiento in vivo al caso de drospirenona y la posibilidad de que la micronización incrementara su biodisponibilidad tal y como se había previsto para la progesterona.

19. Frente al pronunciamiento del Juez Newman: "(...) El criterio de obviedad requiere que el objeto haya sido evidente para personas con conocimientos normales en el campo de la invención. La ley no considera como "obvios de intentar" experimentos que contradigan el conocimiento convencional y que no aparenten tener posibilidades razonables de éxito. La evidencia en este caso es una mejor medida de la obviedad que la ciencia a posteriori de los jueces, ya que los científicos que finalmente hicieron este descubrimiento testificaron, sin cuestionamiento en contrario, que no creían que un producto micronizado no recubierto cumpliría con los criterios de eficacia anticonceptiva requeridos".

"(...) El Tribunal del caso KSR International Co. v. Teleflex Inc. 550 US 398 (2007) explicó que la norma de "lo obvio de intentar" se aplicaba si había "una expectativa razonable de éxito" en ese momento. Es indiscutible que no había tal expectativa y que no había expectativas razonables de que la drospirenona micronizada sin recubrir tendría una eficacia de 99+% como anticonceptivo oral al ingerirse en el estómago ácido, cuando se sabía que se degradaba rápidamente en ácido".

"(...) El Tribunal de Primera Instancia (Corte de Distrito) estableció que la micronización era una opción "viable", y a pesar de que el éxito era "incierto", era "obvio intentar" la invención. Sin embargo, la "viabilidad" no constituye la norma. "Viabilidad" implica que el experimento puede o no tener éxito. La ley no exige conjeturas o golpes de suerte, sino un grado razonable de previsibilidad de éxito".

La Oficina:

Frente al argumento del accionante esta Superintendencia se permite señalar que en el presente caso no sólo existía posibilidades técnicas razonables para intentar con la técnica de la micronización, porque de hecho, al tomar en cuenta el análisis de la Corte Federal de Apelaciones se hace evidente que el hallazgo del comportamiento de espirorenona, el metabolito de drospirenona,

⁹ Ibid. 8

generó más luces en cuanto al eventual comportamiento in vivo del activo drospirenona y una expectativa de éxito razonable, aún cuando Bauer y Aulton con sus hallazgos en estudios in vitro señalaran lo contrario.

Las conclusiones a las que llega la Corte no son simples conjeturas dado que existía un grado razonable de previsibilidad, que le permitía esperar al técnico en la materia que la drospirenona se comportara de forma similar a la espirorenona en los estudios in vivo, en virtud del alto grado de similitud funcional, química y estructural. En este orden de ideas era de esperarse que si en el estudio in vivo la espirorenona se absorbía con rapidez y antes de la formación de isómeros, tal situación ocurriera con la drospirenona, situación que se confirma al comparar los hallazgos de Nickish para el caso de la isomerización completa de drospirenona que toma 3 horas y los hallazgos de *Krauss I y II* y *Jakobs* en los que se indica que la estabilidad de la drospirenona en pH 1, permanece hasta después de 10 minutos cuando ocurre el proceso de isomerización de solo el 21% del activo drospirenona y sólo hasta pasados 45 minutos ocurre la isomerización del 50% del activo, cuando se sabe que la difusión pasiva de la drospirenona micronizada puede ocurrir en un lapso menor que el proceso de isomerización, por el incremento asociado a la velocidad de disolución.

Sin embargo, es pertinente señalar que los estudios relacionados por la Corte en su fallo no constituyen los motivos que dieron origen a la resolución de negación en el caso de Colombia, simplemente fueron citados como respuesta al argumento del recurrente en lo que concierne a las concesiones foráneas de patente. En este orden de ideas, lo que pretende hacer ver la Superintendencia es cómo opera el principio de independencia para la concesión del privilegio de patente en jurisdicciones diferentes a la colombiana y cómo metodologías como lo obvio de intentar llevaron a revocar la concesión del privilegio de patente otorgado por la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos.

Asimismo, esta Superintendencia no coincide con el señor accionante en que la aplicación de esta metodología resulte peligrosa cuando en el presente caso la Corte expuso con detalle las pruebas técnicas en las que fundamentó la existencia de una expectativa razonable de éxito cuando se aplicaba la técnica de micronización al caso en concreto de drospirenona.

Adicionalmente la Superintendencia desea reiterar que el estudio del mérito inventivo llevado a cabo durante el procedimiento administrativo demostró que con fundamento en los documentos del estado del arte D1, D2 o bien D3, la combinación de principios activos había sido prevista por el estado del arte, así como el rango de dosificación que aseguraba un nivel de eficacia farmacoterapéutica. Y por otra parte, logró demostrar que para el caso de progesterona, un fármaco con una vida media gastrointestinal corta debido a su fragilidad por efecto del pH se había logrado aplicar la técnica de micronización con éxito al aumentar la velocidad de disolución del agente y por consiguiente su biodisponibilidad según el documento D4. Estos elementos revelados por las publicaciones citadas fueron considerados los más cercanos y relevantes para determinar la ausencia de efecto inesperado, al punto que le permitieron concluir a esta Oficina que con base en sus enseñanzas existía una expectativa razonable de éxito.

20. Frente al pronunciamiento de American Intellectual Property Law Association (AIPLA): "la AIPLA se refiere al análisis de "lo obvio de intentar" efectuado por el panel mayoritario de la Corte de Circuito y concluye que la decisión

del panel no concuerda con lo establecido en el fallo KSR. El análisis del panel mayoritario identifica una "cantidad finita de soluciones identificadas" (con o sin micronización, con o sin protección), pero no se refiere directamente al hecho de que los resultados de intentar la alternativa patentada habrían sido predecibles. El fallo KSR requiere que se establezca que la persona medianamente versada en la materia tenía una buena razón para elegir esa opción. Si la opción no es predecible, no es obvio que se la intente".

"(...) la opción seleccionada debe ser más que una "opción viable" – debe ser una opción predecible".

La Oficina:

Esta Superintendencia no coincide con el argumento del señor accionante toda vez que al pretender que la opción seleccionada resulte predecible sólo consideraría dentro de las enseñanzas más cercanas a su invención aquellas que resuelvan el mismo problema técnico, dejando de lado aquellos documentos que por encontrarse en el mismo campo de la invención resuelven un problema técnico semejante, como ocurre con la publicación D4 relacionada en el informe técnico que trasladara la oficina cuando evaluó el mérito inventivo de la solicitud.

Como se ha venido señalando en el estado del arte existía un número finito de soluciones que permitían resolver los problemas asociados a la isomerización del principio activo por efecto del pH ácido, entre ellas se encontraba la técnica de micronización, tal y como lo señalan los principios básicos sobre biofarmacia y farmacocinética enseñados por publicaciones como Remington Farmacia y la publicación D4 para el caso de sustancias equivalentes biológicas como progesterona.

En este orden de ideas, no es admisible que el accionante califique de irrelevantes las enseñanzas generales o aplicadas a otras moléculas por el hecho que no divulgan expresamente el problema técnico de drospirenona ni la aplicación de la técnica de micronización a su caso en concreto. Al pretender que el estado del arte divulgue la aplicación sobre la molécula Drospirenona el accionante busca caracterizar la invención no sólo por los elementos técnicos que la definen en la forma de composición sino por el problema técnico asociado y en este orden de ideas limita la búsqueda del estado del arte a aquellos documentos que resuelvan el mismo problema técnico para la molécula señalada por el solicitante, cuando la práctica del sistema de patentes ha venido señalando que no es indispensable que el estado del arte más cercano resuelva el mismo problema técnico.

Como logró demostrar la Corte Federal de Apelaciones con los hallazgos de Krauss I y II y Jakobs se establecía la viabilidad de la opción de micronización para el caso de Drospirenona. Tal y como lo afirmara de forma analógica esta oficina para efectos de las enseñanzas del documento D4, ya que en virtud del efecto técnico previsto en el citado documento para el caso de progesterona también resultaría viable y probable para la persona del oficio aplicar esta técnica al caso de drospirenona, motivado por el hecho que sufren de problemas de biodisponibilidad semejantes, en razón a su corta vida media gastrointestinal por efecto del pH.

21. Frente los hallazgos de Krause I y II: "(...) cabe destacar que la SIC no analizó en profundidad estos documentos, sino que solamente se limitó a citar los documentos de Krause I y II en el último párrafo de la página 18 de su Resolución final como documentos que podrían afectar el mérito inventivo de la solicitud en litigio, sin siquiera hacer referencia a los párrafos de estos artículos que considera

relevantes para el caso que nos ocupa y sin justificar su postura con argumentos fundados. Sin embargo, el solicitante considera relevante señalar que los artículos de Krause I y II se refieren a un compuesto diferente del empleado en el presente invento, pues estas referencias de Krause se refieren a la espirorenona, mientras que el presente invento se refiere a la drospirenona. Estos son dos compuestos diferentes con regímenes de dosificación y efectos farmacológicos muy diferentes. Las dosificaciones de espirorenona investigadas en los artículos de Krause son 2.5 a 20 veces más altas que las dosis reivindicadas de drospirenona, y la espirorenona no es una progestina (es decir, no tiene actividad hormonal y, por consiguiente, no puede ser empleada como anticonceptivo). Además, los artículos de Krause sólo investigan con la espirorenona y, en particular, investiga la absorción gastrointestinal de este fármaco en forma no micronizada”.

La Oficina:

Esta Superintendencia no coincide con el argumento del señor accionante en el sentido que el compuesto espirorenona presenta diferencias significativas con respecto al fármaco drospirenona, porque de hecho, la misma Corte Federal de Apelaciones estableció que entre los dos compuestos existe un mayor número de semejanzas que de diferencias, dado que se trata de dos moléculas cercanas en razón a que i) presentan un nivel de sensibilidad al pH ácido similar, ii) eran esteroides con propiedades farmacológicas similares, iii) derivados del mismo fármaco, iv) de composición química similar excepto por un enlace y v) pertenecían al mismo grupo de sustancias, por lo que era posible extrapolar los hallazgos reportados para espirorenona frente al caso de drospirenona, en lo que tiene que ver con la posibilidad de absorción in vivo antes que isomerización¹⁰.

Ahora bien, si el accionante desestima las enseñanzas de Krause I y II y Jakobs que fueron tenidas en cuenta por la Corte Federal para emitir su fallo en contra del mérito inventivo de la combinación drospirenona micronizada + etinilestradiol en el rango de dosificación establecido, por considerar que la espirorenona no es un agente progestágeno y porque no puede ser empleada como contraceptivo, calificará entonces como relevantes los hallazgos de *Maxson y colaboradores en 1985* con el fármaco progesterona, teniendo en cuenta que dicha molécula es un progestágeno con actividad en el ciclo menstrual y que presenta una vida media gastrointestinal corta por efecto de su labilidad en determinados niveles de pH.

22. Frente al conocimiento de drospirenona: “La drospirenona se conoce desde fines de 1970 y su actividad progestágena se describió en 1982 en la patente alemana DE3022337. El efecto positivo que ejerce la micronización sobre la biodisponibilidad de las progestinas estables en medio ácido, tales como la progesterona, 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. Es evidente que antes de la fecha de prioridad de la solicitud en litigio existía un preconceito negativo en la sociedad farmacéutica respecto de micronizar la drospirenona inestable en medio ácido y poco soluble en agua con el fin de emplearla en un anticonceptivo oral. Sin embargo, es interesante destacar que una vez micronizada la drospirenona (por los presentes inventores) se pudo obtener un anticonceptivo oral y comercial (Yasmin®) basado en las enseñanzas de la solicitud en litigio, que en cuestión de unos pocos años se convirtió en el anticonceptivo oral más vendido de todos los tiempos”.

La Oficina:

¹⁰ United States Court of Appeals for the Federal Circuit. 2008-1282

Nuevamente esta Superintendencia se permite señalar que la aplicación de la técnica de la micronización se encontraba dentro del abanico de posibilidades que permitían resolver el problema técnico de la disminución en sus niveles de biodisponibilidad para el caso de drospirenona, por lo que podía catalogarse dentro del conjunto de soluciones predecibles por la persona versada en virtud de las enseñanzas de D4.

Ahora bien, los argumentos en cuanto a que antes de la obtención de Yasmin no existían productos comerciales no es consistente con el hecho de que Barr Laboratories Inc., una empresa norteamericana, contaba con un permiso de comercialización para la combinación drospirenona + etinilestradiol emitido por la FDA.

Violación del artículo 14 D. 486.

El señor accionante:

1. Frente al mérito inventivo: *"La indebida aplicación dada por la SIC al artículo 18 de la Decisión 486 de 2000, conlleva la violación directa del artículo 14 de la misma Decisión, ya que éste ordena a los Países Miembros otorgar patentes para las invenciones siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y aplicación industrial. Como se ha demostrado con argumentos y se demostrará sobradamente con evidencias durante el proceso, la patente solicitada por BAYER SCHERING, contrario a lo manifestado por la SIC, cuenta con el nivel inventivo necesario para que se le garantice protección".*

La Oficina:

Esta Superintendencia efectuó el estudio del mérito inventivo de la solicitud porque reconoció que al disminuir el tamaño de partícula a tamaños micronizados el solicitante introdujo un elemento característico no previsto por los documentos del estado del arte D1, D2 o bien D3. De lo anterior, se concluye que al efectuar el estudio de patentabilidad la Oficina de patentes agotó todas las etapas de la aproximación problema –solución para la evaluación de nivel inventivo e indicó que dado que la publicación D4 introducía en el estado del arte la aplicación de la técnica de micronización sobre fármacos equivalentes biológicos era posible concluir que la materia tal y como se encontraba reivindicada se derivaba de forma evidente a partir de las enseñanzas que en conjunto revelaron los documentos técnicos [D1 y D4] o [D2 y D4] o bien [D3 y D4].

Adicionalmente, la Superintendencia permitió que el señor solicitante conociera en dos ocasiones los fundamentos técnicos sobre los que estribaba la ausencia de altura inventiva y motivó la resolución de negación con base en los hallazgos descritos en D4 para fármacos como progesterona, un equivalente biológico de drospirenona.

Por las razones expuestas la Superintendencia no coincide con los argumentos del accionante en cuanto a la presunta violación del artículo 14 y por el contrario considera fundadas las objeciones que emitiera frente al mérito inventivo de la solicitud.

Violación del artículo 46 D. 486.

El señor accionante:

1. Frente a la concesión de patentes equivalentes en otras jurisdicciones: *"Si bien es cierto que la SIC puede o no reconocer la validez de un examen de patentes de otra jurisdicción, lo que también resulta cierto es que para ejercer dicha facultad lo mínimo que debe hacer es analizar dicho examen, máxime cuando éste hace referencia a la existencia de requisitos como el nivel inventivo, que correspondería a un análisis técnico estandarizado, realizado parte por las principales oficinas de patentes en el mundo.*

Es claro que a más de ejercer su facultad discrecional como un argumento en sí mismo considerado, la SIC ha debido exponer las razones por las que consideraba que las patentes de otras jurisdicciones, no podían ser consideradas como un indicio razonable de nivel inventivo".

La Oficina:

Esta Superintendencia demostró dentro de la respuesta a los argumentos que esgrimiera el señor recurrente en la oportunidad jurídica que las concesiones y negaciones que efectúen oficinas de patentes de otras latitudes no pueden considerarse vinculantes para efectos de la determinación del mérito inventivo de la presente solicitud. Lo anterior en razón a que en aplicación del principio de independencia, los Estados Unidos revocaron el privilegio originalmente concedido para la materia objeto de la presente controversia mientras que en Europa se mantuvo la decisión de conceder el privilegio.

En este orden de ideas, la Superintendencia en ejercicio de sus facultades y demostrando de forma objetiva con los documentos del estado del arte relacionados que la combinación y su régimen de dosificación fue previsto en el estado del arte y que la aplicación de la técnica de micronización fue anticipada para el caso de estructuras análogas sin que se pueda predicar efecto inesperado alguno logró demostrar la ausencia de altura inventiva. Y aunque las conclusiones del fallo emitido por la Corte de Apelaciones constituyen un indicador de que en el sistema de patentes es posible llegar a conclusiones diferentes en virtud de los documentos técnicos que se estudien para valorar el requisito de nivel inventivo, es pertinente reiterar que dicho fallo fue emitido con posterioridad a que la Superintendencia notificara la resolución de negación, situación que demuestra claramente que no influyó en la conclusión sobre ausencia de altura inventiva por lo que no es admisible que el accionante pretenda que la Oficina de patentes colombiana no solo revise el fallo de la Corte norteamericana sino que intente estandarizar su visión frente al tema.

En consecuencia, el arte previo anticipó el conjunto de características técnicas de la invención por lo que se configuró la ausencia de altura inventiva de la materia reclamada en las cláusulas 1 a 8 de los folios: 417 y 418.
