

SEÑOR**SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO****E.****S.****D.**

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 01003045 00000007 Folios: 12
Fecha (AMB): 2005-02-11 12:19:19
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 323 COMPLETOS
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: Expediente 01-003-045**TÍTULO SOLICITADO: "Drospirenona para terapia de reemplazo de hormonas"****SOLICITANTE: Schering Aktiengesellschaft****APODERADO: Margarita Castellanos Abondano****TRÁMITE: Remisión de información**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de la firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del C.S.J, obrando en mi propio nombre y representación, con el propósito de coadyuvar en la decisión que sobre la solicitud de patente de la referencia pueda adoptarse próximamente, por este escrito me permito remitir información fundamentada que demuestra que la solicitud en mención no cumple los requisitos de novedad y altura inventiva exigidos por la Decisión 486 de 2000, y que por ello, debería su despacho abstenerse de concederle el privilegio solicitado.

Además de la defensa del orden jurídico vigente en materia de propiedad industrial, el presente escrito se fundamenta en la necesidad de evitar que la concesión de la solicitud vulnere la libre competencia, y restrinja el mercado farmacéutico en perjuicio de los consumidores colombianos.

Para el efecto, me permito hacer una breve descripción de antecedentes relacionados con la solicitud de la referencia, y que demuestran la falta de novedad y de nivel inventivo de la misma:

I. ARGUMENTOS

1.1. La solicitud colombiana 01-003-045 en trámite, carece de novedad y de nivel inventivo si se tiene en cuenta que:

Solicitud Colombiana 01-003-045 presentada 17/01/2001	PCT WO 95/07081 presentada 8/09/1994
Rv 1: Una composición farmacéutica que comprende como un primer agente activo, <u>un estrógeno</u> (o derivado natural o sintético del mismo) en cantidades suficientes para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógenos en mujeres, y como segundo agente activo, 6β, 7β; 15β; 16β-dimetilen-3-oxo-17α-preg-4-eno-21, 17-carbolactona (<u>Drospirenona</u>) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, conjuntamente con un excipiente o portados farmacéuticamente aceptable.	Rv 1: Preparación oral para terapia de sustitución y para contracepción que comprende al menos un <u>progestágeno</u> y al menos <u>un estrógeno</u> en donde la dosis del estrógeno varia con una periodicidad tal que se evita substancialmente la pérdida de sangre. Rv 6: Preparación donde el progestágeno comprende: Progesterona 300-900mg/día, Noretisterona acetato 0,2-5mg/día, Medroxiprogesterona acetato 1-5mg/día, d-norgestrel 30-150mg/día, desogestrel 30-150mg/día, norgestimato 30-150mg/día, ciproterona acetato 0,2-2mg/día, gestodeno 10-150mg/día, 3-cetodesogestrel 10-150mg/día, <u>Drospirenona</u> 0,2-3.0mg/día, o combinación de los mismos.
Rv 5: Una composición en donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste de <u>estradiol</u>, sulfamatos de estradiol, <u>valerato de estradiol</u>, benzoato de estradiol, <u>etinilestradiol</u>, estrona, <u>estriol</u>, succinato de estradiol y <u>estrógenos conjugados...</u>	Rv 7: Preparación donde el estrógeno comprende: <u>Etinilestradiol</u> 5-15 gamma/día¹, <u>valerato de estradiol</u> 1-4mg/día; <u>estradiol</u> 1-2mg/día; <u>estrógenos conjugados</u> 0,3-1.25mg/día; <u>estriol</u> 1-4mg/día; o combinación de los mismos.
Rv 11: Una composición donde la cantidad de <u>Drospirenona</u> corresponde a una <u>dosis diaria</u> en el rango desde 0.25 a 10mg, tal como aproximadamente 0.25 a 8; 0.25 a 6; 0.25 a 5; 0.5 a 4,5; 1 a 4 y 1,5 a 3,5mg.	Rv 6: Preparación donde el progestágeno comprende: ... <u>Drospirenona 0.2-3.0 mg/día.</u>

¹ 1 Gamma= 1 μ g. (www.smfc-fercofiv.ma/pilules.htm)

Solicitud Colombiana 01-003-045 presentada 17/01/2001	PCT WO 95/07081 presentada 8/09/1994
Rv 12: Una composición donde la cantidad de <u>Estradiol</u> corresponde a una <u>dosis diaria</u> en el rango desde <u>0.1 a 5mg</u> , tal como aproximadamente 0.2 a 4,5; 0.5 a 4; <u>1 a 3</u> ; en particular 1, 2 ó 3mg.	Rv 4: Preparación donde el estrógeno comprende: ... <u>Estradiol 1-2mg/día</u> .
Rv 62: Un método donde el estrógeno y la Drospirenona son administrados en formulación <u>oral</u> , desde un parche, desde un <u>implante</u> o combinaciones de los mismos.	Rv 10: Preparación que contiene progestágeno y/o estrógeno en una forma <u>oral</u> , transdérmica, parenteral y/o <u>implante</u> .

A. Como se puede observar, y luego de una sencilla comparación entre los documentos citados se evidencia que la composición revelada en la solicitud en trámite y que comprende un estrógeno y Drospirenona carece por completo de novedad y de nivel inventivo puesto que la solicitud PCT WO 95/07081 ya revelaba en esencia, la misma composición conformada por un estrógeno y un progestágeno como Drospirenona.

Lo anterior significa -sin necesidad de más explicaciones-, la carencia de novedad y de nivel inventivo envuelta en la caracterización que se hace en función de una composición que contiene como primer agente activo un estrógeno y como segundo principio activo 6β , 7β ; 15β ; 16β - dimetilen- 3-oxo- 17α -preg -4-eno- 21,17-carbolactona (Drospirenona) y de las dosis aquí sugeridas.

B. De igual manera, la solicitud colombiana en trámite hace alusión a compuestos de estrógeno como de estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, etinilestradiol, estrona, estriol, succinato de estradiol y estrógenos conjugados, entre otros, preferiblemente estradiol, hecho que carece una vez más de novedad y de nivel inventivo ya que la solicitud PCT WO 95/07081 -tantas veces mencionada- también sugiere los mismos principios activos como parte de la composición revelada.

C. En cuanto a las dosis, la eventual concesión de patente con base en los rangos de dosificación de dichos compuestos "estradiol" y "Drospirenona", además de versar sobre el uso para el tratamiento terapéutico de una patología determinada -prohibido por la norma andina-, supondría restringir a

los médicos y desarrolladores de medicamentos la posibilidad de proponer y utilizar formulaciones de **estradiol** con una dosis diaria en el rango desde 0.1 a 5mg y de **Drospirenona** con una dosis diaria en el rango desde 0.25 a 10mg.

La definición de los rangos de dosis presentes en una forma es un paso previo a la formulación, obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia y carente por ello de nivel inventivo.

1.2. Adicional a la prueba indicada en el numeral 3.1, encontramos que la solicitud colombiana 01-003-045 en trámite, carece de novedad y de nivel inventivo si se tiene en cuenta que:

Solicitud Colombiana 01-003-045 presentada 12/06/2001	PCT WO 98/27929 presentada 22/12/1997
Rv 1: Una composición farmacéutica que comprende como un primer agente activo, <u>un estrógeno</u> (o derivado natural o sintético del mismo) en cantidades suficientes para tratar enfermedades, desórdenes y síntomas asociados con niveles endógenos deficientes de estrógenos en mujeres, y como segundo agente activo, 6β, 7β; 15β; 16β-dimetilen -3-oxo -17α-preg-4-eno- 21, 17-carbolactona (Drospirenona) en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, conjuntamente con un excipiente o portados farmacéuticamente aceptable.	Rv 1: Empleo de gestágenos terapéuticos en la producción de un medicamento para el tratamiento de los desórdenes disfóricos premenstruales (PMDD). Rv 2: Empleo de <u>Drospirenona</u>, Ciproteronacetato, Dienogest de acuerdo con la Reivindicación 1. Rv 3: Empleo de acuerdo con la Reivindicación 1, <u>junto con un Estrógeno</u>.
Rv 5: Una composición en donde el estrógeno se selecciona del grupo que consiste de <u>estradiol</u>, sulfamatos de estradiol, <u>valerato de estradiol</u>, benzoato de estradiol, <u>etinilestradiol</u>, estrona, <u>estriol</u>, succinato de estradiol y <u>estrógenos conjugados...</u>	Rv 4: Empleo de acuerdo con la Reivindicación 3, junto con un estrógeno sintético. Rv 5: Empleo de acuerdo con la Reivindicación 3, junto con <u>Etinilestradiol</u>. Rv 6: Empleo de acuerdo con la Reivindicación 3, junto con <u>Estrogenosulfamato</u>. Rv 7: Empleo de acuerdo con la Reivindicación 3, junto con estrógenos naturales.

Solicitud Colombiana 01-003-045 presentada 12/06/2001	PCT WO 98/27929 presentada 22/12/1997
	Rv 8: Empleo de acuerdo con la Reivindicación 7, junto con <u>Estradiol</u> , <u>estradiolvalerato</u> u <u>otro éster de estradiol</u> .
Rv 11: Una composición donde la cantidad de <u>Drospirenona</u> corresponde a una <u>dosis diaria</u> en el rango desde <u>0.25 a 10mg</u> , tal como aproximadamente 0.25 a 8; 0.25 a 6; <u>0.25 a 5</u> ; 0.5 a 4,5; 1 a 4 y 1,5 a 3,5mg.	Rv 11: Empleo de <u>Drospirenona</u> de acuerdo con la Reivindicación 1, en una cantidad de <u>0,5mg y menos de 5mg</u> diarios.
Rv 12: Una composición donde la cantidad de <u>Estradiol</u> corresponde a una <u>dosis diaria</u> en el rango desde <u>0.1 a 5mg</u> , tal como aproximadamente 0.2 a 4,5; 0.5 a 4; <u>1 a 3</u> ; en particular 1, 2 ó 3mg.	Rv 13: Empleo de <u>Estradiol</u> de acuerdo con la Reivindicación 8, en una cantidad de <u>1,0mg a 3,0mg</u> diarios.
Rv 46: Un método... que comprende administrar durante <u>10 a 12 días</u> una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol... y Drospirerona.... Rv 50: Un método... que comprende administrar durante <u>21 a 28 días</u> una unidad de dosificación diaria que comprende estradiol en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de 0.1 5mg y Drospirerona en cantidades que corresponden a dosis diarias en el rango de 0.25 a 6 mg.	Rv 10: Empleo según la Reivindicación 9 entre <u>10 y 28</u> de ciclo menstrual. (Rv 9: Empleo según la Reivindicación 1, exclusivamente durante la fase luteana del ciclo menstrual)

Lo anterior demuestra que la solicitud PCT WO 98/27929, ya revelaba o por lo menos sugería la existencia de una composición farmacéutica formada por un estrógeno como Estradiol y un gestágeno como Drospirenona, tal como lo quiere hacer el solicitante mediante la actual solicitud de patente colombiana; en consecuencia éste último documento carece por completo de novedad y de nivel inventivo.

Del mismo modo, los rangos de dosificación propuestos para dichos compuestos "Estradiol" y "Drospirenona" y el periodo de administración de los mismos, ya

habían sido revelados en la PCT WO 98/27929, en la cual se utilizan formulaciones de **estradiol** con una dosis diaria en el rango de 1 a 3mg y de **Drospirenona** con una dosis diaria en el rango de 0.5 a 5mg y se administran entre 10 y 28 días del ciclo menstrual. En consecuencia, reitero que, además de versar sobre el uso para el tratamiento terapéutico de una patología determinada - prohibido por la norma andina-, la definición de los rangos de dosis presentes en una forma es un paso previo a la formulación, así como la determinación del período más adecuado para su administración, por tal razón, es obvio para una persona con medianos conocimientos técnicos en la materia y carente por ello de nivel inventivo.

En conclusión y sin necesidad de ahondar en más pruebas, queda demostrado que carecen de novedad y nivel inventivo las reivindicaciones que conforman la solicitud 01-003-045, en la medida en que todas y cada una de las características de la pretendida composición estaban en el estado del arte antes de la fecha de presentación de la solicitudes nuestro país, y eran predecibles y obvias para un técnico en la materia.

II. PRUEBAS

Para ilustración del Despacho, acompaño como anexos los siguientes:

1. Página frontal y reivindicaciones de la aplicación internacional PCT WO 95/07081
2. Página frontal y reivindicaciones de la aplicación internacional PCT WO 98/27929

Señor Superintendente,



José Luis Reyes Villamizar
C.C. 79'152.473 de Usaqué
T.P. 44655 de C.S.J.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/57, 31/565	A1	(11) International Publication Number: WO 95/07081 (43) International Publication Date: 16 March 1995 (16.03.95)
(21) International Application Number: PCT/EP94/02997 (22) International Filing Date: 8 September 1994 (08.09.94) (30) Priority Data: 9301562 9 September 1993 (09.09.93) NL (71) Applicant (for all designated States except US): SATURNUS AG [LU/LU]; 11, rue Aldringen, L-2960 Luxembourg (LU). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): KONINCKX, Philippe, Robert, Marie, Wilhelmus, Ghislain [BE/BE]; Vulliambs 2, B-3360 Bierbeek (BE). (74) Agents: PRINS, Hendrik, Willem; Arnold & Sindona, Sweelinkplein 1, NL-2517 GK The Hague (NL).	(81) Designated States: AM, AT, AU, BE, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, GR, HU, JP, KR, KZ, KP, KR, KZ, LK, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TO), ARIPO patent (KE, MW, SD). Published With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.	
(54) Title: PREPARATION FOR SUBSTITUTION THERAPY, CONTAINING AT LEAST ONE PROGESTOGEN AND AT LEAST ONE ESTROGEN (57) Abstract The invention relates to a preparation for substitution therapy and oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided, wherein the periodicity is preferably less than 10 days, more preferably less than 7 days, such as preparations containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.		

CLAIMS

1. Preparation for substitution therapy and for oral contraception comprising at least one progestogen and at least one estrogen in which the estrogen dose varies with a periodicity such that blood loss is substantially avoided.
- 5 2. Preparation as claimed in claim 1, wherein the periodicity is less than 10 days, preferably less than 7 days.
3. Preparation as claimed in claim 1 or 2, wherein the periodicity amounts to 2-9 days, preferably 2-6 days.
- 10 4. Preparation as claimed in claims 1-3, wherein the dose of progestogen is substantially constant and the dose of oestrogen oscillates.
5. Preparation as claimed in claims 1-3, wherein the dose of progestogen and the dose of estrogen oscillate in
- 15 such a dose ratio, that blood loss is substantially avoided.
6. Preparation as claimed in claims 1-5, wherein the progestogen comprises

progesterone	300-900 mg/day
norethisterone acetate	0.2-5 mg/day
20 medroxyprogesterone acetate	1-5 mg/day
d-norgestrel	30-150 µgr/day
desogestrel	30-150 µgr/day
norgestimate	30-150 µgr/day
cyproterone acetate	0.2-2 mg/day,
25 gestodene	10-150 µg/day
3-ketodesogestrel	10-150 µg/day
drospirenon	0.2-3.0 mg/day

 or combinations thereof.
7. Preparation as claimed in claims 1-6, wherein the
- 30 oestrogen comprises

aethinylestradiol	5-15 gamma/day
oestradiol valerianate	1-4 mg/day
oestradiol	1-2 mg/day
conjugated oestrogen	0.3-1.25 mg/day

oestriol 1-4 mg/day,
or combinations thereof.

8. Preparation as claimed in claims 1-7, comprising anti-progestogen.

5 9. Preparation as claimed in claim 1-8, comprising anti-estrogen.

10. Preparation as claimed in claims 1-9, containing the progestogen and/or estrogen in an oral, transdermal, parenteral and/or implantable application form.

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 : A61K	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27929 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. Juli 1998 (02.07.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE97/03032 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Dezember 1997 (22.12.97) (30) Prioritätsdaten: 196 54 609.5 20. Dezember 1996 (20.12.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten außer US): SCHERING AKTIENGESellschaft (AG); Mülkenstrasse 178, D-13353 Berlin (DE). (72) Erfinder: und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NASHED, Norman (FR/DR); Margeritenweg 24, D-14532 Stahnsdorf (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GR, GU, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LA, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, TZ, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI), OAPI Patent (BJ, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NI, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>(Nach internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.)</i>
(54) Title: THERAPEUTIC GESTAGENS FOR THE TREATMENT OF PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (54) Bezeichnung: THERAPEUTISCHE GESTAGINE ZUR BEHANDLUNG VON PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER (57) Abstract The invention relates to the use of a therapeutic gestagen (for example drospirenon, cyproteron acetate, dienogest) for the production of a medicament for the treatment of Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), possibly in combination with a natural or synthetic oestrogen (for example estradiol or ethinyl estradiol). (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung beschreibt die Verwendung eines therapeutischen Gestagens (z.B. Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD), gegebenenfalls in Kombination mit einem natürlichen oder synthetischen Östrogen (z.B. Estradiol bzw. Ethinylestradiol).		

Patentansprüche

1. Verwendung eines therapeutischen Gestagens zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Premenstrual Dysphoric Disorders (PMDD).
5
2. Verwendung von Drospirenon, Cyproteronacetat, Dienogest gemäß Anspruch 1.
3. Verwendung gemäß Anspruch 1 gemeinsam mit einem Estrogen.
10
4. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem synthetischen Estrogen.
5. Verwendung gemäß Anspruch 4 gemeinsam mit Ethinylestradiol.
- 15 6. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem Estrogensulfamat.
7. Verwendung gemäß Anspruch 3 gemeinsam mit einem natürlichen Estrogen.
8. Verwendung gemäß Anspruch 7 gemeinsam mit Estradiol, Estradiolvalerat oder einem anderen Estradiolester.
20
9. Verwendung gemäß Anspruch 1 ausschließlich während der lutealen Phase des weiblichen Menstruationscyclus.
- 25 10. Verwendung gemäß Anspruch 9 von Tag 10 bis 28 des Menstruationscyclus.
11. Verwendung von Drospirenon gemäß Anspruch 1 in einer Menge von 0,5 mg bis weniger als 5 mg täglich.
- 30 12. Verwendung von Ethinylestradiol gemäß Anspruch 5 in einer Menge von 0,010 bis 0,05 mg täglich.
13. Verwendung von Estradiol gemäß Anspruch 8 in einer Menge von 1,0 bis 3,0 mg täglich.
35