

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref.: Expediente No. 01-003.045

Solicitud de Patente de Invención titulada: "DROSPIRENONA PARA TERAPIA DE REEMPLAZO DE HORMONAS".

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

RESPUESTA AL OFICIO No. 7380, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 233,
DE FECHA 13 DE JULIO DE 2006,
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, tal como consta en el poder que adjunté al expediente el 7 de septiembre de 2006, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- En su concepto técnico No. 1059 del 13 de julio de 2006, el Examinador argumenta en primer lugar que las Reivindicaciones 65 a 74, que mencionan "una preparación farmacéutica multi-fásica", no son claras porque este término se relaciona con formulaciones sólidas unitarias que presentan diferentes capas o fases de disolución, mientras que la presente solicitud se relaciona con dos composiciones diferentes que se encuentran dentro de un único empaque, es decir, un método de tratamiento.

Adicionalmente, el Examinador anota que el término "cantidades suficientes" de la Reivindicación 1 no delimita de manera clara la materia técnica a proteger. Asimismo, Examinador sugiere que las Reivindicaciones 2 a 4 caracterizan una composición por la enfermedad a tratar, lo cual no es claro.

12/2
F
XU

De otra parte, el Examinador argumenta que las Reivindicaciones 32-64, no son patentables por referirse a un método para tratar o prevenir enfermedades. Igualmente, las Reivindicaciones 14 a 31, 75 y 76, no serían patentables porque éstas se refieren a usos y la legislación vigente únicamente contempla los productos y los procedimientos como objeto de patente.

b- Atendiendo a los comentarios realizados por el Examinador y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, presento un **CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO** que reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio estudiado en el examen de fondo que nos ocupa y en el que se eliminan los términos calificados como poco claros por el Examinado y las reivindicaciones que hacían referencia a métodos de tratamiento o usos. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Así las cosas la materia que comprende el Capítulo Reivindicatorio Modificado ahora se refiere concretamente a una composición farmacéutica que contiene un estrógeno, drospirenona micronizada y un excipiente.

i) En la nueva Reivindicación 1 se reemplazó el término “estrógeno” por una lista de estrógenos específicos. En la nueva Reivindicación 1 también se especificó la cantidad de drospirenona micronizada presente en la composición (0,25 a 10 mg). En consecuencia, la nueva Reivindicación 1 se dirige a una composición farmacéutica que comprende ingredientes activos muy bien definidos (drospirenona y estrógenos indicados en forma específica). Además, la forma física (micronizada) y la cantidad (0,25 a 10 mg) de la drospirenona están indicadas en forma clara y precisa.

ii) Las nuevas Reivindicaciones 2 a 4 corresponden a las Reivindicaciones 6, 7 y 9 del pliego anterior y están dirigidas a los estrógenos preferidos.

iii) La nueva Reivindicación 5 equivale a la Reivindicación 11 del pliego anterior, pero fue limitada de manera de definir una cantidad preferida de la drospirenona micronizada presente en la composición.

iv) La nueva Reivindicación 6 especifica la cantidad particularmente preferida de la drospirenona micronizada presente en la composición. Lo divulgado en la nueva Reivindicación 6 tiene su base en la Reivindicación 11 del pliego anterior.

[Handwritten signature]

v) La nueva Reivindicación 7 equivale a la Reivindicación 12 del pliego anterior, pero no describe los rangos alternativos que definía la antigua Reivindicación 12. Estos rangos alternativos constituyen el objeto de las nuevas Reivindicaciones 8 y 9.

vi) La nueva Reivindicación 10 especifica que la drospirenona micronizada tiene un área superficial de al menos 10000 cm²/g, es decir que describe una propiedad física atribuible a la drospirenona micronizada. El sustento para esta característica se encuentra en la página 9, segundo párrafo, de la memoria descriptiva.

vii) La nueva Reivindicación 11 especifica las propiedades de liberación de la drospirenona micronizada. Lo divulgado en la nueva Reivindicación 11 tiene su base en la página 9, segundo párrafo, de la memoria descriptiva.

viii) Las nuevas Reivindicación 12 y 13 se dirigen a unidades de dosificación oral que contiene la composición farmacéutica del invento. Lo divulgado en las Reivindicaciones 12 y 13 encuentra sustento en la página 19, segundo párrafo; página 23, segundo párrafo.

ix) Las nuevas Reivindicaciones 14 y 15 tienen sustento en las antiguas Reivindicaciones 65 y 67 respectivamente, pero modificándose para explicar que las unidades de dosificación sean como aquellas de las Reivindicaciones 12 y 13, y eliminandose toda referencia a enfermedades a tratar.

Valga anotar que la materia que protege este Capítulo Reivindicatorio Modificado de ninguna manera constituye una ampliación a la divulgación original de la presente solicitud, por el contrario, lo ahora reivindicado corresponde a una franca limitación del alcance inicialmente pretendido.

2. a- El Examinador determinó que los siguientes documentos afectarían la novedad de la invención reivindicada:

No.	Documento	Fecha de publicación
D1	WO9507081	16-03-1995
D2	WO9827929	02-07-1998

256
A
783

La publicación D1 se relaciona con preparaciones de terapia de sustitución para aliviar los efectos que ocurren durante la menopausia y comprenden: un estrógeno (como estradiol) y un progestágeno (como drospirenona), donde la preparación puede ser oral, transdérmica, parenteral o implantable.

La solicitud D2 se refiere a composiciones que comprenden drospirenona y un estrógeno como estradiol.

Siendo que la presente solicitud reivindica composiciones que contienen un estrógeno y drospirenona, el Examinado concluye que las anterioridades revelan por completo las composiciones que se pretende proteger y la novedad de las Reivindicaciones 1 a 13 se verían afectadas por el arte previo.

b- Respetuosamente difiero de la posición y los argumentos expuestos por el Examinador respecto de la novedad de la presente invención.

En primer lugar, llamo la atención del Examinador sobre el contenido de las publicaciones D1 y D2. D1 se relaciona con preparaciones como terapia de sustitución (p. ej., terapia para aliviar los efectos de la menopausia) con aplicación continua, que comprende un estrógeno, como estradiol (preferiblemente 1-2 mg/día), y aun progestágeno, como drospirenona (0.2-3 mg/día), donde la preparación se suministra en forma oral, transdérmica, parenteral o implantable. D2 se refiere al uso de un progestágeno, como drospirenona, en combinación con un estrógeno, como estradiol, para el tratamiento de desórdenes causados por altos niveles de testosterona o bajos niveles de estrógenos; esta combinación también resultaría útil en el tratamiento de los síntomas del periodo perimenopáusico.

Sin embargo, nada en D1 o D2 enseña o siquiera sugiere que las composiciones farmacéuticas que contienen estradiol y drospirenona resultan altamente ventajosas cuando estos fármacos, en particular la drospirenona, se usan en forma micronizada. Todas las reivindicaciones presentadas fueron limitadas a la drospirenona micronizada y ninguno de los documentos citados por el Examinador, describe una combinación de drospirenona micronizada y un estrógeno.

Vale la pena recordar que tal como lo establece el Manual Andino de Patentes, para que la novedad de una invención se vea afectada por el arte previo, "se debe comprobar si existen

27
24

anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención”, por lo que “el examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica”; “si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva”.¹ (subrayados y negrilla fuera de texto). Por consiguiente, la nueva Reivindicación 1 es novedosa frente a la lo divulgado en D1 y D2, y las demás Reivindicaciones 2 a 15 también son novedosas, pues éstas son dependientes de la Reivindicación 1.

3. Adicional a lo anterior, subrayo que la invención reivindicada es inventiva frente al arte previo citado por el Examinador.

El presente invento ha contribuido a enriquecer significativamente el estado de la técnica al poner a disposición una formulación oral que contiene drospirenona con una alta biodisponibilidad y que es efectiva para evitar que el endometrio desarrolle una hiperplasia. La biodisponibilidad absoluta de la formulación oral de esta invención es de aproximadamente 76%, y la disponibilidad relativa de la formulación oral respecto de una suspensión oral es de aproximadamente el 102%.²

El presente invento logra mejorar sustancialmente la biodisponibilidad de drospirenona a pesar de su baja solubilidad y pobre estabilidad en soluciones acuosas a diversos valores de pH. Es bien sabido que a valores bajos de pH la drospirenona tiende a isomerizarse para convertirse en una forma inactiva, mientras que a valores de pH más altos, la drospirenona se degrada por hidrólisis.

Los datos del Anexo B se refieren a los estudios de disolución *in vitro* que comparan el comportamiento de la drospirenona micronizada con la drospirenona no micronizada empleando condiciones de ensayo que simulan las condiciones en el tracto gastrointestinal. El medio de disolución se mantiene a pH 1 durante aproximadamente 90 minutos; posteriormente se modifica el pH a un valor de aproximadamente 7 y luego se continúa el ensayo a pH 7. Estos ensayos simulan las condiciones *in-vivo* con un tiempo de residencia en el fluido gástrico de aproximadamente 90 minutos, seguido de la evacuación de la formulación oral hacia el tracto intestinal donde el valor de pH es de aproximadamente 7.

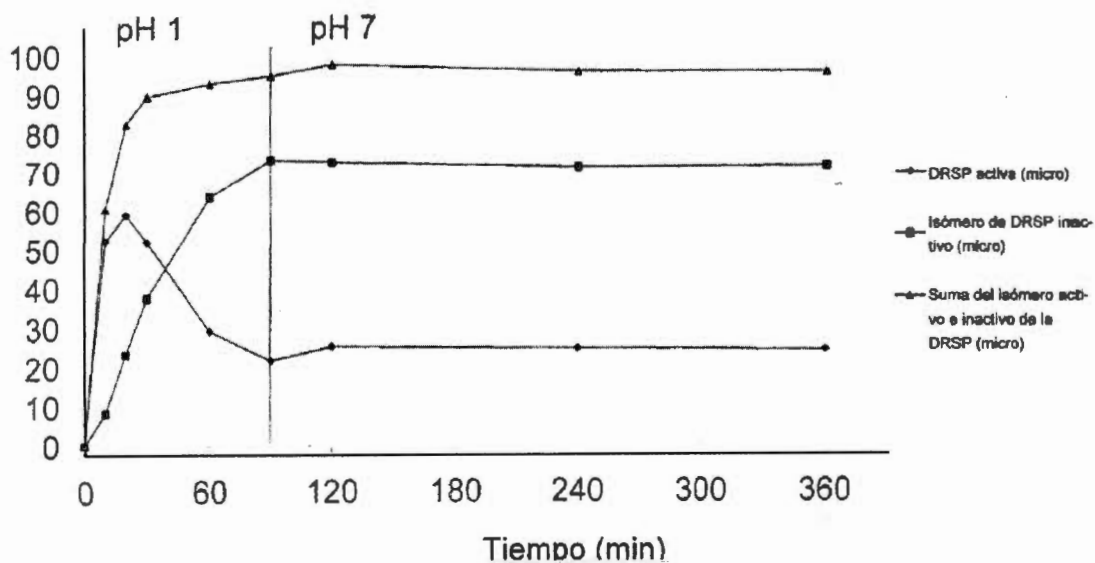
¹ Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina (Manual Andino de Patentes). ISBN 9978-43-855-6. Sección 9.4.

² Ver por ejemplo, Anexo A, ejemplo 2.

246
245
258

Los datos suplementarios que se indican en el Anexo B muestran el efecto perjudicial que ejerce la micronización en la estabilidad de la drospirenona. Los datos muestran que a pH=1, la vida media de la drospirenona micronizada tiene un valor bajo de prácticamente 30 minutos. Es decir, que aproximadamente un 50% de la forma activa de la drospirenona es transformada en la forma inactiva después de permanecer 30 minutos en un medio que simula las condiciones de pH del fluido gástrico. A partir de la composición total se disuelve aproximadamente un 90% de la drospirenona micronizada después de 30 minutos, pero desafortunadamente casi un 40% de la cantidad total de drospirenona se transforma conjuntamente en su forma inactiva.

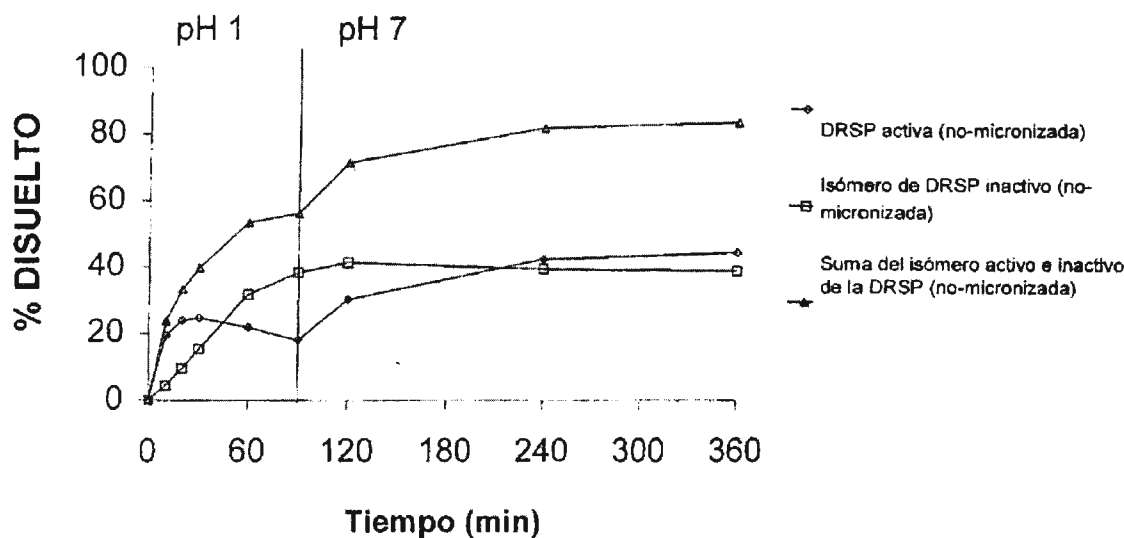
DISOLUCION DE LA DROSPIRENONA (drsp) MICRONIZADA A PARTIR DE UNA FORMULACIÓN ORAL



En el caso de la forma no micronizada, el porcentaje disuelto después de 30 minutos es de aproximadamente un 40% de la cantidad total de drospirenona. Sin embargo, sólo el 15% de la cantidad total de drospirenona se transforma en el isómero inactivo en solución ácida.

254
716

DISOLUCIÓN DE LA DROSPIRENONA (drsp) NO-MICRONIZADA A PARTIR DE UNA FORMULACIÓN ORAL



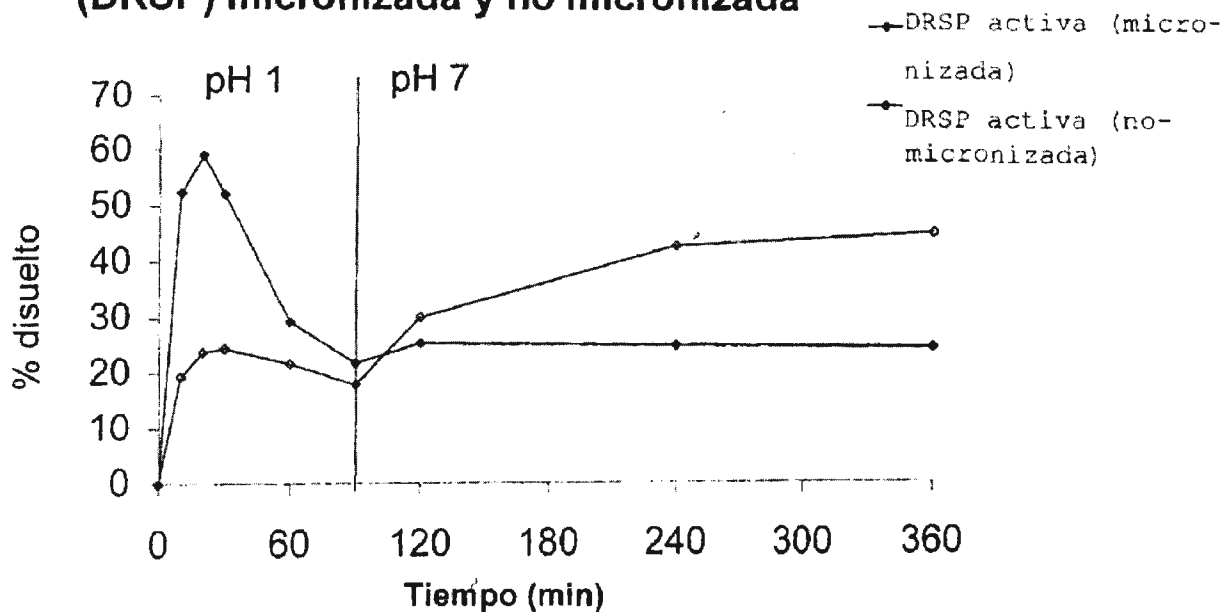
Por consiguiente, a partir de la formulación que comprende la forma no micronizada de la drospirenona se disuelve una cantidad menor de drospirenona y se degrada menos drospirenona en el fluido ácido, por lo que existe una cantidad mayor de drospirenona activa disponible para la absorción en el intestino. Estos ensayos *in-vitro* le indicarían al técnico medio en la materia que la micronización **no** parece favorecer la biodisponibilidad.

Es de esperar que ocurra una pérdida potencialmente seria de drospirenona activa en el fluido gástrico, en donde la formulación oral, total o parcialmente desintegrada, debe permanecer hasta que el estómago evacue su contenido en la parte superior del tracto intestinal. El tiempo de desocupación gástrica depende de diversos factores tales como, por ejemplo, el estado de saciedad o no saciedad. Por lo general, el tiempo de residencia puede ser de hasta varias horas. Por consiguiente, es de esperar que la transformación potencial de la drospirenona en su forma inactiva sea un problema serio cada vez que se pretenda obtener una formulación oral para la liberación de drospirenona en el fluido gástrico; particularmente, esta transformación se incrementaría en el caso de la drospirenona micronizada.

El estudio de disolución del Anexo B también enseña que para la formulación que comprende la forma no micronizada, la cantidad de drospirenona activa presente después de 360 minutos en el medio de disolución a pH 7 es de aproximadamente 45%. En cambio, a partir de la disolución de la forma micronizada sólo se obtiene aproximadamente un 25% de la drospirenona activa.

102
7/7/77

Comparación de los perfiles de disolución de la drospirenona (DRSP) micronizada y no micronizada



Estos datos *in-vitro* indicarían nuevamente al técnico en la materia que la micronización **no** parece favorecer la biodisponibilidad.

Basándose en los datos mencionados, el solicitante opina firmemente que la solución al problema de la baja biodisponibilidad de la drospirenona empleando drospirenona micronizada no resulta obvia para el técnico en la materia debido a la inestabilidad conocida de la drospirenona, una desventaja que empeora con la micronización. Estos conceptos disuaden al técnico medio en la materia de resolver el problema de la manera planteada en el presente invento. Es decir, el estado del arte precisamente desmotiva a una persona medianamente versada en el arte a usar la micronización, pues éste indicaba que la micronización incrementa la velocidad de degradación de la drospirenona, lo cual **no** mejoraría la biodisponibilidad del compuesto, sino que probablemente sería contraproducente.

En conclusión, los datos arriba mencionados revelan que el uso de la drospirenona en forma micronizada para la preparación de una formulación oral conduciría a una baja biodisponibilidad. De hecho, los datos indican que el uso de la forma no micronizada puede asegurar una biodisponibilidad más alta que la obtenible con la forma micronizada, debido a que existe mayor cantidad de drospirenona disponible para la absorción en el intestino.

Así las cosas, los resultados de los ensayos experimentales realizados conducirían a una persona medianamente versada en la materia a no intentar el desarrollo una formulación oral que

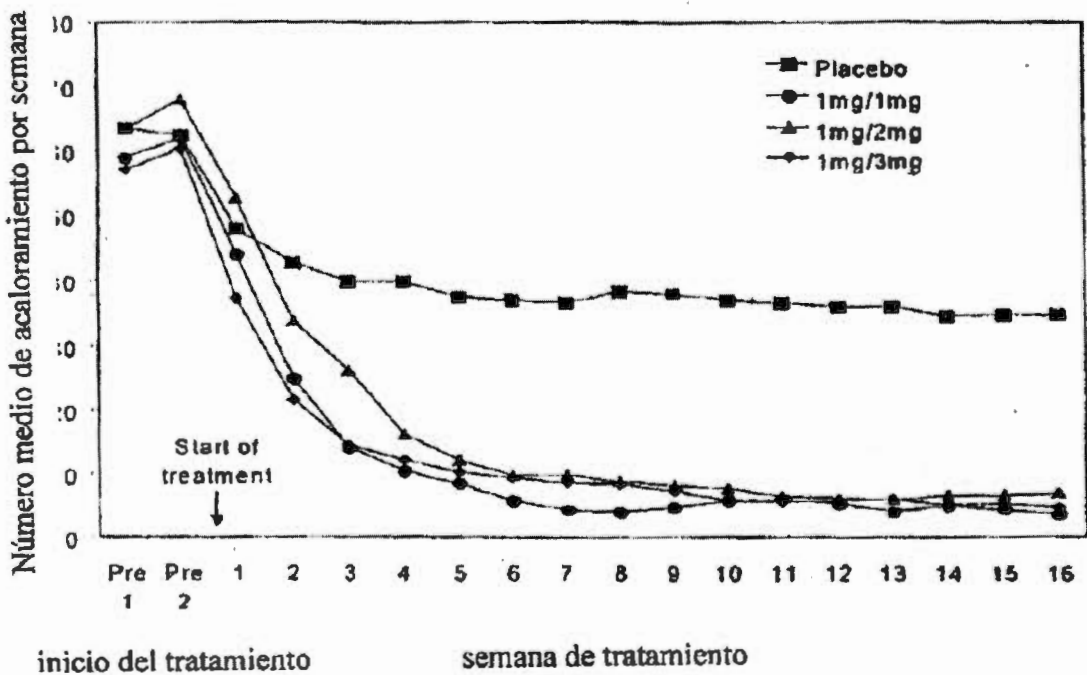
26/11/88
11/8

comprenda drospirenona micronizada, en particular si se tiene en cuenta el costo enorme que implica llevar a cabo los ensayos clínicos necesarios para lograr que los productos nuevos sean aprobados por las autoridades de salud pública.

Por lo tanto, el solicitante afirma con certeza que no es obvio el uso de drospirenona micronizada para aumentar su biodisponibilidad, como lo indica la presente invención. En forma totalmente sorprendente, los investigadores de la invención reivindicada en la presente solicitud han logrado obtener una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 76% con la formulación que contiene drospirenona micronizada y más del 100% de biodisponibilidad relativa respecto de la drospirenona administrada en forma de suspensión.³

El solicitante puso a disposición un tratamiento efectivo para la terapia de reemplazo hormonal al combinar un estrógeno (estradiol) y drospirenona en forma micronizada. El solicitante adjunta a este escrito datos adicionales que demuestran y avalan de manera más precisa lo divulgado en la presente solicitud respecto de la eficacia y los efectos adversos del régimen de tratamiento.⁴

Los datos obtenidos representan regímenes de tratamiento con una administración continua de 1mg de estradiol en combinación con 0.5, 1, 2 ó 3 mg de drospirenona, respectivamente. El régimen de tratamiento permitió reducir efectivamente los acaloramientos repentinos y al mismo tiempo mantener una protección endometrial alta.



³ Ibidem.
⁴ Ver Anexo A, en particular ejemplos 4, 5 y 6.

262 10
219

Se encontró sorprendentemente que la administración concurrente de drospirenona condujo a una menor cantidad de incidencias de endometrio proliferativo e hiperplasia en comparación con mujeres que sólo recibían 1 mg de estradiol

	1 mg E2 n(%)	1 mg E2 + 0,5 mg DRSP n(%)	1 mg E2 + 1 mg DRSP n(%)	1 mg E2 + 2 mg DRSP n(%)	1 mg E2 + 3 mg DRSP n(%)
Endometrio proliferativo	21.3	8.9	6.3	4.6	4.1
Hiperplasia simple sin atipia citológica	8.6	0.0	0.0	0.0	0.0
Hiperplasia compleja sin atipia citológica	0.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hiperplasia atípica	0.5	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cáncer	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

*n = número de sujetos en %

Por consiguiente, el régimen descrito en la presente solicitud es efectivo para reemplazar los niveles endógenos deficientes de estrógeno en mujeres, sin introducir el riesgo de desarrollar hiperplasia.

4. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda con la concesión del privilegio de patente, siendo que como se demostró anteriormente, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requisitos impuestos por la Decisión 486, particularmente en cuanto a novedad y nivel inventivo se refiere. Adicionalmente, si el Examinador considera que surgen nuevas objeciones o que algunas continúan pendientes, le ruego emita un segundo examen con el fin de permitir al solicitante proporcionar mayores aclaraciones.

5. Para terminar, si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la Superintendencia a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que 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

~~26~~ 170

extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁵ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁶

Así las cosas, deseo poner bajo su conocimiento el hecho de que hasta el momento, las siguientes patentes relacionadas con la presente solicitud han sido otorgadas en diversas legislaciones:

País	País
Perú ⁷ (N° 4344)	Australia
European Patent Office (N° 1257280)	Canadá
México (N° 228.386)	Corea
Dinamarca	Hong Kong
Jordania	Nueva Zelanda
Rusia	EE.UU.
Sudáfrica	Austria
Grecia	Alemania
España	Eslovenia

De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, si corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo son requisitos universales y objetivos.

⁵ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

⁶ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación h a tomado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, done donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

⁷ El Capítulo Reivindicatorio Modificado anexo corresponde exactamente con las reivindicaciones concedidas por la Oficina peruana de Patentes.

26/4/12
2012

Atentamente,



J. IAN RAISBECK

C.C. 79'376.996 de Bogotá D.C.

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

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago
- Anexos A y B que enseñan datos experimentales adicionales.

269 27/3 28/3

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(primer examen de fondo)

5 1.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende

- 10 i) un estrógeno seleccionado del grupo formado por estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol, sulfato de estrona, sulfato de 17 β -estradiol, sulfato de 17 α -estradiol, sulfato de equilina, sulfato de 17 β -dihidroequilina, sulfato de 17 α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17 β -dihidroequilenina y sulfato de 17 α -dihidroequilenina;
- 15 ii) de 0,25 a 10 mg de drospirenona en forma micronizada; y
- iii) un excipiente o soporte aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

20 2.- La composición de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el estrógeno se selecciona del grupo formado por estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, y sulfato de estrona.

25

3.- La composición de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el estrógeno es el estradiol.

26 257
4
774

4.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque el estrógeno está en forma micronizada.

5 5.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque comprende desde 0,5 hasta 4,5 mg de drospirenona micronizada.

10 6.- La composición de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque comprende desde 1,5 hasta 3,5 mg de drospirenona micronizada.

15 7.- La composición de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada porque comprende desde 0,1 hasta 5 mg de estradiol.

20 8.- La composición de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque comprende desde 0,5 hasta 4 mg de estradiol.

9.- La composición de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque comprende desde 1 hasta 3 mg de estradiol.

25 10.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicha drospirenona tiene un área superficial mayor que 10.000 cm²/g.

2250
2250
2250

11.- La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizada porque dicha drospirenona se encuentra en una forma tal que al menos 70% de dicha drospirenona se disuelve dentro de un lapso de 30 minutos cuando la composición es sometida al ensayo de disolución en 900 ml de agua a 37°C, empleando el Método II de paletas de la USP XXIII operado a una velocidad de agitación de 50 rpm.

12.- Una unidad de dosificación oral, caracterizada porque comprende una composición según cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

13.- La unidad de dosificación oral de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque se encuentra en forma de tableta, cápsula o píldora.

14.- Una preparación farmacéutica que consiste en al menos 21 unidades de dosificación oral envasadas separadamente, individualmente removibles y dispuestas dentro de una unidad de envase, caracterizada porque dichas unidades de dosificación oral son como las definidas en la reivindicación 12 ó 13.

15.- Una preparación farmacéutica que consiste en un número de unidades de dosificación oral envasadas separadamente, individualmente removibles y dispuestas dentro de una unidad de envase, caracterizada porque al menos 21 de dichas unidades de dosificación oral son como las definidas

73 288
776

en la reivindicación 12 ó 13; y en donde no más de 7 de dichas unidades de dosificación oral comprenden un placebo o un blanco.

760
2694
200

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 01-003045- -00012-0000
Fec: 2006-11-16 16:52:30 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra. 2 PATENTES
Eve: 1 REGDEPOSITO
Act 444 RESPUESTAREQUE Folios: 29

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 80,750
FECHA : OCTUBRE 19 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	56710008	18/10/2006	1,510,000.00

***** CONCEPTO *****

CATEGORIA	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12	MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	95,000.00
	TOTAL :	\$ 95,000.00

SON: NOVENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

a) Apéndice A

En el apéndice A se incluye documentación clínica referente a la eficacia y los efectos adversos de una terapia de reemplazo hormonal continua y combinada que se lleva a cabo por administración diaria de tabletas que contienen 1 mg de estradiol y 2 mg de drospirenona.

Los datos que se incluyen en este apéndice sirven para sustentar y corroborar lo descripto en los ejemplos de la presente solicitud con respecto a la biodisponibilidad, la eficacia contra los acaloramientos repentinos, la osteoporosis y la hiperplasia:

Ejemplo 2: Biodisponibilidad

La biodisponibilidad se evaluó conforme a lo descripto en el ejemplo 2 de la presente solicitud de patente.

Resultados

La biodisponibilidad absoluta de la drospirenona fue de $76 \pm 13\%$ después de la administración oral de tabletas que contenían 2 mg de drospirenona micronizada.

La biodisponibilidad relativa de la drospirenona liberada a partir de tabletas que contenían 1 o 3 mg de drospirenona micronizada y 1 mg de estradiol fue de 102 y 104%, respectivamente, en comparación con una suspensión oral.

Ejemplo 4: protección endometrial

La eficacia de la protección endometrial de 1 mg de estradiol y diversas dosis de drospirenona se evaluó de la manera descripta en el ejemplo 4 de la presente solicitud de patente.

Resultados

En ninguna de las biopsias obtenidas de mujeres medicadas con una terapia combinada de estradiol y drospirenona se detectó hiperplasia o cáncer. Los resultados específicos se muestran en la tabla 1:

Tabla 1. Resultados de la biopsia endometrial basada en el espesor endometrial, y diagnóstico referente a la hiperplasia

	1 mg E2 n(%)	1 mg E2 + 0,5 mg DRSP n(%)	1 mg E2 + 1 mg DRSP n(%)	1 mg E2 + 2 mg DRSP n(%)	1 mg E2 + 3 mg DRSP n(%)
Endometrio proliferativo	21.3	8.9	6.3	4.6	4.1
Hiperplasia simple sin atipia citológica	8.6	0.0	0.0	0.0	0.0
Hiperplasia compleja sin atipia citológica	0.5	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Hiperplasia atípica	0.5	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
Cáncer	0	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
n = número de sujetos en %					

Ejemplo 5: Prevención de la osteoporosis

La prevención de la osteoporosis producida por 1 mg de estradiol y diversas dosis de drospirenona se evaluó conforme a lo descrito en el ejemplo 5 de la presente solicitud de patente.

Resultados:

El tratamiento con cualquiera de las tres combinaciones de

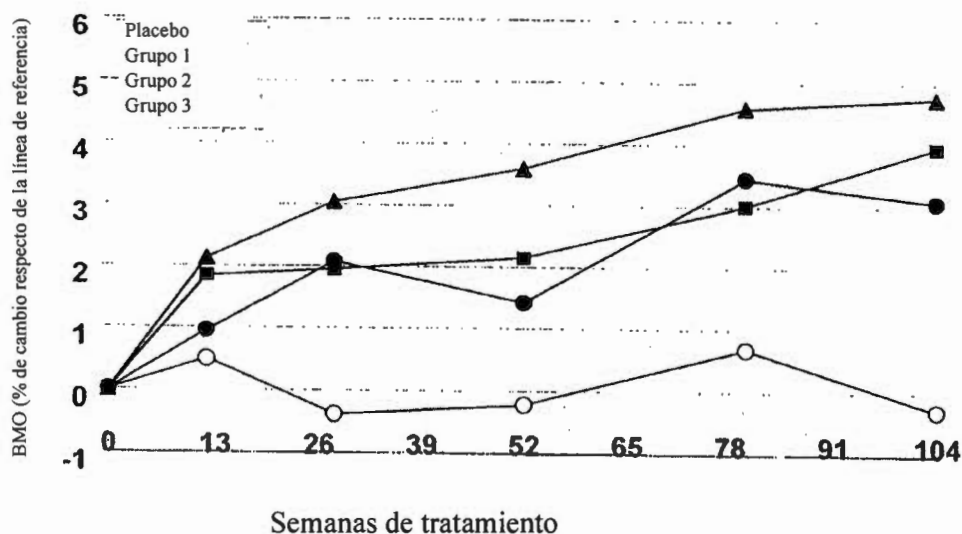
estradiol/drospirenona (1 mg de estradiol con 1, 2 ó 3 mg de drospirenona) incrementó la densidad de masa ósea (DMO) de la cadera izquierda en pacientes osteopénicas en un promedio de 3.1% a 4.8% respecto de la línea de referencia, en comparación con un decrecimiento del 0,3% para el tratamiento con un placebo. En pacientes no-osteopénicas se observó un decrecimiento en la DMO de la cadera izquierda del 0,6% para el tratamiento con placebo, y un incremento del 2,8 al 2,9% para los tratamientos activos. Las diferencias en el % de cambio en la DMO de la cadera izquierda entre cada uno de los tratamientos activos y el tratamiento con placebo fueron estadísticamente significativas. 52 de las 54 mujeres del subgrupo osteopénico (96%) y 67 de las 77 mujeres del subgrupo no-osteopénico (87%) aumentó o mantuvo la DMO en la cadera durante el tratamiento con las combinaciones de E2/DRSP.

En general, los datos muestran un incremento en la DMO durante el tratamiento con cualquiera de las tres combinaciones de E2/DRSP, en comparación con el decrecimiento durante el tratamiento con el placebo.

Los datos de la DMO para la cadera izquierda, obtenidos durante dos años de tratamiento, se resumen en la figura 1:

Figura 1: Promedio del cambio porcentual, respecto de la línea de referencia, producido en la cadera izquierda de pacientes no-osteopénicas

No osteopénicas / izquierda



Grupo 1: 1 mg de estradiol + 1 mg de drospirenona

Grupo 2: 1 mg de estradiol + 2 mg de drospienona

Grupo 3: 1 mg de estradiol + 3 mg de drospirenona

Ejemplo 6: síntomas menopáusicos (acalormientos repentinos)

La eficacia de 1 mg de estradiol y diversas dosis de drospirenona en la reducción de los acaloramientos repentinos se investigó de la manera descripta en el ejemplo 6 de la presente solicitud de patente.

Resultados:

El número medio de acaloramientos repentinos se redujo, desde un valor de aproximadamente 60 por semana al punto de referencia, en un 45% durante el tratamiento con el placebo y en un 90%, 87% y 86% durante el tratamiento con las combinaciones de 1 mg de E2 con 1, 2 y 3 mg de DRSP, respectivamente. Las diferencias entre cada uno de los tratamientos activos y el placebo fueron estadísticamente significativas. El efecto máximo del tratamiento se logró casi después

de cinco semanas de tratamiento, tal como se muestra en la figura 2.

Figura 2. Número medio de acaloramientos repentinos por paciente y por semana

