OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA. SUI-LRIN I LNDLNCIA DL INDUS RIA Y COMLNCIO

iIIIHIIIIIIIIItIIlIIIIIlUhI{IIl1IiIIIIIIIIIO No. 01-003045- -00017-0000

rra 2tO6-12O2 16 fill 29 Dep 2020 NULCILACIONI 1ra.2 -’AILNILS Lye 1 RLGDLPOSIFO
Act 44 R SPL)LS I AHLQUL Iu!Ios 13
Seæores
SUPER1NTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Ref: Expediente No. 01-003.045
Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES QUE COMPRENDEN DROSPIRENONA MICRONIZADA EN COMBINACION CON
UN ESTROGENO PARA LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL."
Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.
N. REF: P2001/00034

RESPUESTA AL OFICIO No. 11545 NOTIFICADO POR FIJACION EN LISTA No. 296, DE FECHA 11 DE SEPTIEMBRE DEL 2008 (TERCER EXAMEN DE FONDO)

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogota, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carÆcterde apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante los autos emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artIculo 45 de la Decision 486, en los siguientes tØrminos:

1. a- En su Æltimo examen de fondo, el Sr. Examinador reconoció la novedad de las reivindicaciones de la presente solicitud dado que las solicitudes WO 95/07081 (Dl) y WO 98/27929 (D2) no describen a la drospirenona en forma micronizada.

Sin embargo, el Examinador sostiene que proveer composiciones de drospirenona-estrogeno con biodisponibilidad mejorada gracias a la micronizaciOn de la drospirenona es una derivación

World Trade Center - Torre A, CaIle 100 No. 8A 37, Piso 10, Bogota D.C., Colombia
Tel + 57 1601-7700, Fax + 57 1601-7799, office@olarteraisbeck.com, www.olartemisbeck.com

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA. 7) f
evidente del estado de la tØcnica, pues una persona medianamente versada en formulación
tomarla las composiciones de Dl o D2 y procederla a disminuir el tamaflo de partIcula del
principio activo, tal como lo ensefla el documento D3, con una alta expectativa de que la drospirenona aumentara su biodisponibilidad. En atención a ello, el Sr. Examinador concluye que
no existe efecto mejorado o sorprendente mostrado por el solicitante con respecto a lo enseflado
en el estado de la tØcnica, ya que era de esperarse que la drospirenona aumentara su velocidad de absorción gastrointestinal y, por ende, su biodisponibilidad, gracias a la disminución del tamafio de partIcula.

b- El solicitante respetuosamente difiere de la posición y los argumentos expuestos
por del Sr. Examinador respecto del mØrito inventivo de la presente invención.

En primer lugar, cabe destacar que el Sr. Examinador debe tener en cuenta a quØ conclusion habrIa arribado el tØcnico en la materia al momento de la presentaciOn de la solicitud prioritaria correspondiente a la presente solicitud colombiana. A fin de evitar un anÆlisis expost facto de los hechos, el solicitante considera conveniente resaltar la necesidad de preguntarse quØ es lo que el tØcnico en la materia habrIa hecho, y de evitar preguntas referentes a quØ es lo que el tØcnico en la materia podrIa haber hecho. Efectivamente, ci tØcnico en la materia simplemente no habrIa considerado el uso de la drospirenona micronizada en una composiciOn adaptada para la administración por via oral, porque habrIa esperado que la drospirenona, que es lÆbil en medio Æcido, se isomerizara (tal como se menciona en la pÆgina 8, ültimo pÆrrafo, y en la pÆgina9, primer parrafo, de la presente memoria descriptiva; y tal como se explica mÆs abajo con mÆs detalle) a su forma inactiva en las condiciones Æcidasque predominan en el estOmago.

A fin de facilitar la comprensiOn y ci anÆlisisdel fundamento del presente invento y de repasar los conceptos introducidos por ci solicitante en sus escritos del 16 de noviembre de 2006 y del 26 de diciembre de 2007 a favor del mØrito inventivo del objeto del presente invento, ci solicitante presenta el siguiente resumen:

La drospirenona se inventO en la dØcada del 70 y se describió por primera vez en la solicitud de patente alemana DE 26 52 761 (publicada en 1978). Sin embargo, se descubriO que la drospirenona era escasamente soluble en agua e inestable en medio Æcidoporque se transforma en un isOmero terapØuticamente inactivo. Estos datos estÆn documentados en la pubiicación de K. Nickisch et al. (esta publicaciOn the adjuntada en idioma casteliano al escrito del solicitante del 26 de diciembre de 2007) y en la solicitud WO 98/06738 (esta publicaciOn the adjuntada al escrito del solicitante del 26 de diciembre de 2007 junto con su equivalente US 6,121,465 en

PÆgina 2 de 9

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

idioma ingles). Por consiguiente, y a diferencia de otras progestinas, la drospirenona no es estable 1 en condiciones Æcidastales como las que imperan en el estómago. De hecho, la drospirenona es, a juicio del solicitante, la imica progestina cilnicamente relevante que presenta esta propiedad tan particular. Por consiguiente, las propiedades fisico-qulmicas de la drospirenona son imicas y totalmente diferentes de las de los demÆsesteroides tales como la progesterona, la spironolactona
y el estradiol que son perfectamente estables en condiciones Æcidas.

Por consiguiente, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemÆticas en to que se refiere a lograr que una cantidad efectiva de drospirenona se disuelva en el fluido gÆstrico sin perder la forma activa de la drospirenona a travØs del camino de la isomerización.

Tal como se explica en la presente memoria descriptiva y se describe en la publicación de Nickisch y colaboradores mencionada mÆs arriba, el reordenamiento de la drospirenona para formar un isOmero inactivo en condiciones Æcidas, 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 pÆg. 5463, illtimasdos lIneas, de la publicación de Nickisch y cot. se menciona lo siguiente:

"AsI, por tratamiento de 1 con Æcidoclorhidrico 0.1 N a temperatura ambiente y en un lapso de 3 horas se pudo transformar ci 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 ÆcidotambiØn se encuentra descripta en la solicitud intemacional WO 98/06738, en cuya pagina 7, linea 26, hasta su pÆgina8, lInea 6, se divulga to siguiente (equiva!ente a la pÆgina4, columna 5, tercer pÆrrafo de la patente US 6, 121,465; ambas publicaciones fueron adjuntadas al escrito del solicitante del 26 de diciembre de 2007):

"En base a ensayos propios se sabe que la drospirenona puede descomponerse por la acción de un Æcidoconforme a dos caminos de reacción. Por un lado, la drospirenona se transforma fÆcilmente en condiciones Æcidasen su iso!actona epImera ZK 35096."

ZK 35096

Pagina 3 de 9

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Por consiguiente, la persona versada en la materia sabla a partir de la publicación WO 98/06738 que la drospirenona se transforma fÆcilmenteen el isómero (terapØuticainente inactivo) indicado

mÆsarriba.

Asimismo, el tØcnico en la materia sabia, a modo de regla general, que no es deseable una disolución demasiado rÆpidade los compuestos que no son estables en las condiciones (acidas) que imperan en ci estómago, pues esta situación conduce, en la mayorIa de los casos, a una disminución de la biodisponibilidad. Esta caracterIstica se explica en el libro de Bauer y colaboradores (anexo al memorial presentado ci 26 de diciembre 2007 se adjuntó copia de la pÆgina 205 deeste documento, junto con la traducción al castellano del pÆrrafo indicadoen dicha pagina) de la siguiente manera:

"En ci caso de muchos compuestos qulmicamente inestabies en el estómago, un proceso demasiado rÆpidode disolución puede conducir a una biodisponibilidad disminuida".

Una enseflanza similar se desprende del libro de texto editado por Aulton (las pÆginas correspondientes se adjuntaron al memorial del 26 de diciembre de 2007):

"Algunas drogas tales como la penicilina G y la erilromicina son inestables en los fluidos gÆstricos. For consiguiente, Si tal droga no se disuelve rÆpidamenteen losfluidos gÆstricos,se minimizarÆ su degradación qulmica. As1 la reducción del tamaæo de partIcula no solo producirla un aumento de la velocidad de disolución de la droga en elfluido gÆstrico, 5mb que
, tambiØn produciria un incremento en ci grado de degradación delfÆrmaco. Esto resultarla en una disminución de la cantidad de farmaco intacta que se encuentra disponible para la absorción en ci intestino delgado."

La información proporcionada por Nickisch y colaboradores, por la solicitud WO 98/06738 y por las publicaciones de Aulton y Bauer et al. habria disuadido al tØcnico en la materia de formular la drospirenona en una forma de dosificación oral de liberación inmediata tal como la micronización. Por consiguiente, existen al menos dos documentos del arte previo que describen la labilidad en medio Æcido de la drospirenona. Al menos dos documentos del arte previo describen que se deberla evitar la disolución rÆpida si ci fÆrinacoen cuestión no es estable en las condiciones que imperan en el estomago. Los fÆrmacos previamente micronizadas eran totalmente estabies en medio Æcido, por lo que la degradación por Æcidos no constituIa un problema para estas molØculas. Queda claro entonces que el arte previo no proporciona ninguna

Pagina 4 de 9

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

información que hubiera motivado al tØcnico en la materia a proporcionar la drospirenona en forma micronizada con la esperanza de incrementar su biodisponibilidad cuando es administrada por via oral. Por ci contrario, el tØcnico en la materia sabIa que una composición oral no puede eludir la exposición al ÆcidoclorhIdrico, pues cuaiquier fÆrmacoque es administrada por via oral debe pasar necesariamente por el estOmago (y residir allI por un tiempo determinado). Al asegurar una Iiberación inmediata del fÆrmacoen el estómago por medio de la micronización, el tØcnico en la materia habria esperado tin aumento de la destrucción en medio Æcido de la drospirenona disuelta en ci 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 isOmero terapØuticamente inactivo en condiciones Æcidas,no considerarla a la micronización como una herramienta apropiada para incrementar la biodisponibilidad de la drospirenona administrada por via oral.

Si a pesar de la información proporcionada por Nickisch y colaboradores, por la solicitud WO 98/06738, ci libro de Bauer y col. y ci libro de texto editado por Aulton, ci tØcnico en la materia se sintiera motivado (hecho que niega ci solicitante) para continuar experimentando, se concentraria, por cuestiones iogicas y de rutina, en investigar la seriedad del problema de isomerización que describen Nickisch y col. y la solicitud WO 98/06738. Para do ilevaria a
cabo experimentos relevantes in vitro simulando las condiciones de pH que imperan en ci sistema gastrointestinal. Obviamente ci tØcnico en la materia, que conoce los probiemas de degradación
que sufren los fÆrmacos iÆbiles en medio Æcidos (tales como la drospirenona), no iniciaria inmediatamente ensayos cilnicos con humanos a fm de evaivar la severidad del problema de
t. isomerización (y, por consiguiente, del problema de biodisponibilidad). MÆs bien intentarIa adquirir, durante esta fasc de desarroilo pre-clinico, mayor información respecto del problema de isomerización a travØs de ensayos in vitro, tales como los que presentó ci solicitante en sus escritos del 16 de noviembre de 2006 y 26 de dicicmbre 2007 (Anexo B). A esta información se agregan los datos del Anexo C (que se adjunta al presente escrito) en ci cuai se indica la vida media de la drospirenona micronizada a diferentes valores de pH. En particular, la investigación
del Anexo B que ci solicitante adjuntO a sus escritos del 16 de noviembre de 2006 y 26 de diciembre de 2007 simula las condiciones de pH del cstOmago y del intcstino dcigado y compara ci comportamiento de disoiuciOn de la drospirenona micronizada vs. la drospirenona no

micronizada.

En la vida real, la persona versada en la materia que se especializa en ci desarrollo de medicamentos rcaiizarIa primeramcntc, es decir antes de considerar la posibilidad dc reaiizar

Pagina 5 de 9

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

cualquier ensayo clmnico con humanos, un anÆlisisfisico-quimico exhaustivo de la fÆrmaco en cuestión y de las formas previstas de dosificación. Esto se expresa claramente en el capItulo 75 del libro Pharmaceutical Sciences de Remington (al presente escrito se adjunta la primera hoja de dicho capItulo), que es uno de los libros mÆs reconocidos y completos en el campo de la tecnologia farmacØutica. En particular, en la pÆg. 1435, colunina derecha, Æltimo pÆrrafo, se indica to siguiente:

"La preformulacion puede ser descrita como una etapa de desarrollo durante la cual el tØcnico farmacØutico caracteriza las propiedades fisico-qulmicas de la farmaco en cuestión que son consideradas importantes para la formulacion de una forma de dosflcación estable, efectiva y segura. Se evalÆan parÆmetrostales como el tamaæo 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 fÆrmacoy el comportamiento de disolución" (se agrego el subrayado).

Tal como se discutió en los memoriales del 16 de noviembre de 2006 y 26 de diciembre de 2007, el solicitante llevO 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 disuetta a partir de una composición que contiene drospirenona en forma no micronizada se encuentre disponible para la absorciOn en comparación con una composición farmacØutica idØntica que contiene drospirenona en forma micronizada (vØase el anÆlisis de los grÆficosincluidos en el Anexo B que hace el solicitante en sus dos escritos anteriores).

No obstante elto, y en contra de las expectativas del tØcnico en la materia, los presentes inventores establecieron que la biodisponibilidad de la drospirenona micronizada es alta cuando es administrada por via oral. Esto resulta claramente a partir de los datos in vivo (ApØndice III) que se adjuntaron al escrito del solicitante del 26 de diciembre de 2007 y que se vuelven a adjuntar al presente escrito con la traducción al castellano de las leyendas de la figura que muestra la curva de concentración en plasma vs. tiempo

La figura que se adjunta en el ApØndice III muestra el resultado de un estudio cruzado intraindividual, al azar y no-ciego, en el cual 14 mujeres post-menopÆusicasfueron sometidas durante 7 dIas a una administración simple de una tableta que contenia 3 mg de drospirenona en forma micronizada o 3 mg de drospirenona en forma no micronizada. Es decir, las formulación de las dos tabletas era idØntica, salvo en lo que respecta a la diferencia del estado fisico de la drospirenona (micronizada versus no micronizada).

PÆgina 6 de 9

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOUJRE & CASTRO LTDA.

Los datos clinicos expresados en la figura del ApØndice III permiten comparar la eficacia anticonceptiva entre la tableta que contiene drospirenona micronizada (la composición del presente invento) y la tableta que contiene drospirenona no micronizada (representando a las supuestas composiciones orales y teóricos del estado de la tØcnica). Estos datos cilnicos humanos resaltan la diferencia entre la biodisponibilidad de la drospirenona micronizada y de la drospirenona no micronizada. Los resultados revelaron sorpresivamente - y contrariamente a lo esperado en base al arte previo y a los estudios de disolución in vitro mencionados mÆs arriba -
que la cantidad de drospirenona activa que se absorbe y se encuentra presente en ci plasma es significativamente mayor despuØs de la administración oral de drospirenona en forma micronizada que despuØs de la administración oral de drospirenona en forma no micronizada. Estos datos sustentan la afinnación de que, contrariamente a lo esperado por el tØcnico en la
,. materia, la drospirenona micronizada es superior a la drospirenona no micronizada, pues la cantidad de drospirenona transferida al torrente sanguineo es mucho mayor cuando dicha sustancia es utilizada en forma micronizada que cuando se la utiliza en forma no micronizada.
MÆs precisamente, y tal como se puede apreciar en la figura, la cantidad de drospirenona transferida a la circulación sistØmica despuØs de la administración oral de drospirenona no micronizada the solo de aproximadamente el 70% de la cantidad sistØmicamente disponible despuØs de la administraciOn oral de la misma dosis de drospirenona micronizada. Es decir, la dosis de drospirenona no micronizada debe ser aproximadamente 30% mÆs alta en comparaciOn con la dosis de drospirenona micronizada para alcanzar una exposiciOn similar del fÆrmacoy, por consiguiente, un efecto cilnico similar despuØs de la administraciOn oral del fÆrmaco.

Los datos cilnicos referentes a seres humanos que se adjuntan en el ApØndice III muestran claramente que la micronizaciOn de la drospirenona aumenta significativamente la biodisponibilidad del fÆrmacologrÆndoseuna manera Optima de utilizar el fÆrmacoque es mejor que ci empleo de la drospirenona en forma no micronizada. Esto representa claramente una ventaja tØcnica.

Esta ventaja tØcnica tambiØn se ye reflejada en el ejemplo 2 de la presente solicitud de patente, cuyos resultados se indican en ci Anexo A que the adjuntado a los escritos del solicitante de fecha 16 de noviembre de 2006 y 26 de diciembre de 2007. Los resultados del ejemplo 2 muestran que los presentes investigadores han logrado aproximadamente 76% de biodisponibilidad absoluta y mÆs del 100% de biodisponibilidad relativa respecto de la drospirenona administrada en forma de suspensiOn.

Pagina 7 de 9

OLARTERAISBECK
OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

Asimismo, el solicitante proporcionó datos cilnicos adicionales (vØanse los ejemplos 4, 5 y 6 del Anexo A adjuntado por el solicitante a sus escritos del 16 de noviembre de 2006 y 26 de diciembre de 2007) que avalan la utilidad y la ventaja tØcnica del presente invento. Los datos adicionales representan regfmenes de tratamiento con una administración continua de 1 mg de estradiol en combinación con 0.5, 1, 2 3 mg de drospirenona micronizada, respectivamente. El regimen de tratamiento permitió reducir efectivamente los acaloramientos repentinos (vØase el ejemplo 6 del Anexo A) y al mismo tiempo mantener una protección endometrial alta. Se descubrió sorprendentemente que la administraciOn concurrente de drospirenona condujo a una menor cantidad de incidencias de endometrio proliferativo e hiperplasia en comparación con mujeres que solo recibIan 1 mg de estradiol (vØase el ejemplo 4 del Anexo A). Por consiguiente, el regimen descrito en la presente solicitud es efectivo para reemplazar los niveles endogenos deficientes de estrOgeno en mujeres, sin introducir el riesgo de desarrollar hiperplasia.

En vista de lo mencionado mÆs arriba, cabe concluir que las propiedades fisico-qulmicas tan particulares de la drospirenona (que eran conocidas a partir de la publicaciOn de Nickisch y colaboradores y de la solicitud WO 98/06738) habrIan alejado al tØcnico en la materia de la idea de emplear la micronizaciOn como herramienta para incrementar la biodisponibilidad de la drospirenona. MÆs aün, el tØcnico en la materia habrIa esperado que el uso de tØcnicas de micronizaciOn acelerara la degradaciOn en medio Æcido de la drospirenona y, por ende, disminuyera su biodisponibilidad.

Ninguno de los documentos Dl y D2 que cita el Sr. Examinador aborda este punto tan crItico e importante. En particular, estos documentos no mencionan ni sugieren la forma de superar el problema de la baja solubilidad y la inestabilidad de la drospirenona con el fm de aumentar su biodisponibilidad. Asimismo, la micronizaciOn, tal como se menciona en el documento D3, no habia sido aplicada anteriormente para aumentar la biodisponibilidad de una fÆrmaco lÆbil en medio Æcido, tal como ladrospirenona, que es usada en una composiciOn destinada al tratamiento de enfermedades, desórdenes y sIntomas asociados con la menopausia natural, peri-menopausia, el hipogonadismo, la castraciOn o la falla ovÆricaprimaria. En otras palabras, ninguno de los documentos Dl, D2 y D3 citados por el Sr. Examinador habrian motivado al tØcnico en la materia a proveer la drospirenona en forma micronizada. Por el contrario, al micromzar la drospirenona el tØcnico en la materia habria esperado un empeoramiento del problema referente a la desactivaciOn catalizada por Æcidos de la drospirenona y, por consiguiente, de su biodisponibilidad, tal como se explicO anterionnente con mÆs detalle.

Pagina 8 de 9

fl

n

I’

OLARTERAISBECK
OL.ARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.

3. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su tercer examen de fondo han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad, en tanto no se logró desvirtuar mnguno de ellos y se proceda con la concesión de la patente.

Atentaniente,

?7wvl?L?
J. IAN RAISBECK

C.C. 79.376.996 de Bogota
T.P. 135.799

Anexos:

ApØndice III (datos in vivo): version traducida al castellano
Datos in vitro: Anexo C (isomerizaciOn de la drospirenona a diferentes valores de pH).
Copia de la pÆg. 1435 del CapItulo 75 del libro de Remington "Pharmaceutical Sciences"; 18. Ed.; 1990

Pagina 9 de 9

Expediente No 01-003.041i
Tercer Examen de Fondo

ApØndice Ill

BIODISPONIBILIDAD DE LA DROSPIRENONA MICRONIZADA VERSUS LA DROSPIRENONA NO MICRONIZADA

El objetivo es determinar la farmacocinØtica de la drospirenona comprendida en formulaciones que contienen ya sea 3 mg de drospirenona micronizada o bien 3 mg de drospirenona tamizada (no micronizada) despues de la administración oral indivi-dual. El experimento se llevô a cabo en la forma de un estudio cruzado intraindivi-dual, al azar, no-ciego, y con 14 mujeres postmenopÆusicas.
Los resultados se muestran en la figura que se indica a continuación.

0

H

Cl)
0

0

0

0
0

RESULTADOS

U 24 48 72 96 120 144 168
TIEMPO (H)

ExP:di:nte No O1003.O45J" Tercer Examen de

1. Isomerización de la drospirenona a diversos valores de pH Se presenta la vida media de la drospirenona micronizada du-rante el ensayo de disolución a diversos valores de pH. Por, vida media se entiende el tiempo despuØs del cual la concen-tración inicial de la forma activa de la drospirenona micro-nizada se reduce en un 50% debido a la transformación en su isómero inactivo.

Resultados:

Valor de pH Vida media de la drospirenona

xnicronizada
1 31 minutos
2 4,7 horas
3,5 50 horas
5 75 horas
7 75 horas

CHAPTER 75

Preformulotlon

baSal Rosin. PhD
Deposoms SIP
Oewoeht, D,eatepiezer
Ssdth!Jb,e

A F,ewbI.A,
O9 SIP.m, PA Seam

Galen

V Redebpoçb. FSD
DssSIOaSTh

pôo,so,e,rsrsosbsa
essj.nsX,, Cs
MÆthP 1007950

The attention presently being given to chultisource phar-
nsacatta roducta regarding their equivalency places
macb tophasia on thu formulation of there produdte. lii
some ’inataiscea, the bloasnilability, of

a drug formulation
represehta

a quality parameter of enormous proportion.’It
Ira matth ofrecord that with certain drugs, depending an
the formulation, the rate at which the drug aubstante be-
comes available canvary significantlyfrom veryhigh to none
at’all. As

a result, the effectivencbs Sal these formulattone
willrange drarnaticallyfrdmthatezpectedtohoeffect. Un-
fortunately most examples are lam dramatic and fail some-
where in between. The difference in the binavallability of
these drug producer is less readily discernible, but nonethe-
less real. This has led to a great deal of confusion and
hrfonsatinn which, though understood by the scientist, is
unclear. and’junrbled to the psactitlonar. That informttlon

which it available also has been interpreted differently by differentIndividuals or groups, depending very often on the
motivation, viewpoint and altitude ofthe Interpreter.
Drug productsIndeed do vary in theirbioavailabflitychar-
acteristics and this variation, in must Instances, it related
directly to formulation considerations. To optimize the
performance of drug products, it is necessary to have acorn

-

plate understanding ofthe physical-chemical properties of
drug substances prior to formulating them into drag prod-
ucts. The developmentofan optimumformulation fronton
easy task, and many factors readily influence formulation
properties. Drug substances rarely are administered as
chemical entities, but almost always are given In some kind
offostnglalion. Thesemay vary from

a simple solution ta
mplexdrugdeliveryeyatemn. The complszltyusually
bustlntentional,buiratheris determined by the properties
that are expected framer built into the dosage form sadly
the resulting composition that Is required to achieve these
qualities.
The high degree of uniformity, physiological availability
and therapeutic quality expected ofmodern medicinal prod.
ucla usually are the results of considerable effort and exper
tiseon the partoftlsefmmulatlngpharmacist. Tbesequall-
ties are attained bycarefulselection and esnboloftbequali-
ty of the various ingredients employed, appropriate
manufacturing according to well-defined processes and,
mostImportantly, adequate consideration ofthe many vari-
ablesthatmay influence the composition,stability and utili-
ty of the product In dealing with the formulatiun of new
productsIt has brooms necessary to apply the best research
methods and tools in order to develop, produce and control
the potent,stable and effective dosage formwhich make up
our modern medical arrnamnentarium
The pharmaceutical formulator has need for specialized

areas of science In order to acquire scientific information
about the drug substance which it necessary todevelbpan
optimum dosage form. ’The pharmaceutical ’Industry lain
an era In which one can no longer on past experience to
formulate.

A thorough understanding of the physical phd
chemical properties as well asthe pharniacokinatic and bin

-

pharmaceutical behaviat of each drug substance being do-
veloped Is necessary. in short, as much Information as pos-
sible must he acquired shout the drug eubetance’vexy early
in its development This requires art hitaidlacipllnary, ap-

proach at thepreformislatiouatdge’ofdevelôpisrent. Fig75- I schematically indicatesthat the development of any drug
productrequires

amultidisciplinary apprtmch, invelvingba-
sic scleine, during the preformulatlun stage followed by ap-
plied science during ’the developmentstage. pplied
This chapter wllldiscussthe physical-chemical evaluation

meat,- In addition, consideration will be given to some spe-
cialized formulation Ingredientsthatmay require discretion
in their selection.
Pre(ormulatton may be described as
a stage of develop- ment evelopmentduring which the physical pharmacist characterizes
the physical-chemical properties of the drug substance In
question which are considered important in the formulation
of

a stable, effective and safe dnsagefornr. Suchparametera
as crystalsize and shape, pH-solubility profile, pit-stability
profile, polymorphism, partitioning effect, drug parmeahili-
tyand dissolution bebaviorare evaluated. During thineval-
nation possible Interactions with s&ious Inert ingreditha
intended forusein the final dosage form alsoere considered.
The date obtained from this epaluatlun are integrated with
data obtained from the preliminary pharmacologic and bio-
chemical studies and provide the formulating pharmacist
with information thetpermlte selection oftheoptimurn dos-
age form containing the most desirable Inert Ingredients for
use in its development.

F1975-1. The wheels 01 productdaaelepflwst

1435

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Radicaciôn No. 01 03045

Clasificación Internacional (IPC): A 61 K 31/56
Concepto TØcnico No. 3788

Patente de Invenciôn Patente de Modelo de Utilidad

Via Nacional

Via PCT (fase nacional) El Cap.l j Cap. 11 El
No. Sol. Internacional
Fecha de Presentaciôn Internal.

Coma resultado del examen de fondo definitivo, realizado con fundamento en el artIculo 48 de la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

1.1. Descripción: Folios 5-37

1.2. Reivindicaciones: Folios 223 - 226

1.3. Respuesta del solicitante: Folios 210-221, 229-241, 247-326 y 335-347

1.4. Prioridad: Presentada en Europa el 18.01.00, baja el nümero 00200183.2

2. Objeto de la invención

TItulo de la solicitud: "Composiciones que comprenden drospirenona

micronizada en combinación con un estrOgeno para terapia de reemplazo hormonal".

Segun las reivindicaciones I a 15 de la presente solicitud, se refiere a una

composiciôn farmacØutica que comprende un estrogeno coma estradiol, y drospirenona (DRSP). Esta composiciOn puede ser usada para terapia de

reemplazo de hormonas.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de composiciones para reemplazo de hormonas para mujeres en etapa pen- y post-menopÆusica.
Para solucionar este problema tØcnico la solicitud en estudio proporciona las campasicianes de la presente solicitud en donde la drospirenona se encuentra de manera micronizada.

0 ClasificaciOn Internacional de Patentes A 61 K 31/56

MI

349

3. Determinación del Estado de la TØcnica

Considerando que la fecha de presentación de la pnmera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 18.01.00, se buscaron documentos del estado de la tØcnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

No Documento TItulo Fecha de

Publicacion
"Preparación para terapia de

Dl WO 9507081 sustitucton que contiene 16.03.95 progestageno por lo menos un
estrôgeno"
"Gestagenos terapØuticos para el
D2 WO 9827929 tratamiento del desorden 02.07.98
disfórico_premenstrual"
D3 "Remington Farmacia" 1 31.12.95

4. AnÆlisisde patentabilidad (artIculo 14 D486)

4.1. Nivel Inventivo (artIculo 18 D486)

La publicaciôn WO 9507081 se relaciona con preparaciones para
terapia de sustituciôn para aliviar los efectos que ocurren durante la menopausia y comprenden:
o Un estrogeno como el estradiol (1-2 mg/dia)
0 Un progestageno como la drospirenona (0.2-3.0 mg/dia)

Las composiciones se pueden presentar en forma oral. La ünica diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que en Dl la drospirenona no estÆ micronizada

La solicitud WO 9827929 enseæa composiciones orales que comprenden:
Un estrOgeno como estradiol (1-3 mg/dia)
Drospirenona (0.5-5 mg/dia)

Dichas composiciones se aplican para tratar sintomas relacionados con el sIndrome menopÆusico. La ünica diferencia con las composiciones de la presente solicitud es que la drospirenona no se encuentra en forma micronizada.

- El libro de texto "Remington Farmacia" enseæa que la absorciôn gastrointestinal de una droga de escasa solubilidad puede ser afectada
por la disminuciOn del tamaæode particulas y que las partIculas de menor tamaæodeberian aumentar la velocidad de disoluciôn y de ese modo acrecentar la velocidad de absorción gastrointestinal.

Teniendo en cuenta el objeto de la presente solicitud, el cual es proveer composiciones de drospirenona-estrOgeno con biodisponibilidad mejorada

gracias a la micronización de la drospirenona, es una derivaciôn evidente del estado de la tØcnica, ya que una persona medianamente versada en formulación tomarla las composiciones de Dl 0 D2 y procederla a disminuir el

tamaæo de particula delprincipio activo, tal como lo enseæa D3, con unaalta expectativa de que Ia drospirenona aumentara su biodisponibilidad.

Vale la pena aclarar que no existe un efecto mejorado o sorprendente mostrado por el solicitante con respecto a lo enseæadoen el estado de la tØcnica, ya que era de esperarse que la drospirenona aumentara su velocidad
de absorción gastrointestinal y, por ende, su biodisponibilidad, gracias a la disminuciôn del tamaæo de particula.

S. Conclusion:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados as!:

NO Documento Reivindicaciones

Afectadas Requisito que Afecta

Dl WO 9507081 1-15 Nivel Inventivo

D2 WO 9827929 1-15 Nivel Inventivo

D3 "Remington

Farmacia"

1-15 Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El seæor solicitanteen su respuesta dice que el tŒcnicoen la materia no habria considerado el usa de la drospirenona micronizada en una composiciôn oral porque se produciria un isómero inactivo de la sustancia,
ya que es escasamente soluble en agua e inestable en media Æcido(tal
como lo explica WO 9806738) y, por lo tanto, las composiciones orales que contienen drospirenona son problemÆticasen lo que se refiere a lograr una cantidad efectiva. Adicionalmente afirma que no es deseable que una sustancia que no es estable a condiciones Æcidasestomacales se disolviera rÆpidamenteporque su biodisponibilidad se veria reducida (como explican Aulton y Bauer). Finalmente concluye que un tØcnico medio, basÆndose en estos textos no se verla motivado a micronizar el compuesto drospirenona y describe una serie de experimentos en donde demuestra que sorprendentemente se logra un efecto de absorciôn y biodisponibilidad mejoradas gracias a la micronización de la drospirenona.

En respuesta a los argumentos del solicitante, se le aclara que en los datos adjuntados en sus respuestas a los requerimientos previos, queda claro que el efecto de la micronización no es sorprendente, debido a que en los estudios comparativos de solubilidad de drospirenona micronizada y no micronizada en medio Æcido, se ye en los doscasos que lo que realmente ocurre es un aumento esperado en el area superficial de la drospirenona, con la obvia consecuencia del aumento de solubilidad tanto en el isômero inactivo como en la drospirenona activa, ya que por efecto de la disminuciôn

del tamaæode particula el porcentaje de drospirenona activa disuelta pasa de aproximadamente 30% a 60% y el porcentaje de drospirenona no activa

disuelta tambiØn se duplica, pasando de 40 a 80%, por lo tanto, si comparamos estos resultados y su anÆlisis con loenseæado enD3, que dice que la absorciôn gastrointestinal de una droga de escasa solubilidad puede ser afectada por la disminuciôn del tamaæo de particulay que las paruculas

de menor tamaæodeberlan aumentar la velocidad de disoluciôn y deI

ese

modo acrecentar la velocidad de absorciôn gastrointestinal, queda claro que este principio se cumple con la drospirenona, ya que al micronizar se aumentô la solubilidad de las especies activas y no activas mejorando su disoluciôn y, par ende su biodisponibilidad. En conclusion, los resultados presentados no son sorprendentes a la luz de las enseæanzas deD3.

El solicitante termina su argumentación afirmando de Dl y D2 no mencionan el problema de la baja solubilidad e inestabilidad de la drospirenona y que D3 no aplica la micronización a un fÆrmacolÆbil en medloÆcido.

Se le aclara al solicitante que Dl y D2 si son relevantes en el anÆlisis del nivel inventivo de la presente solicitud, pues enseæancomposiciones muy similares de estrOgeno-drospirenona con los mismos rangos de dosficaciôn y cuya ünica diferencia es el hecho de que Dl y D2 no enseæan de manera expilcita la micronizaciOn de la drospirenona, par lo tanto si se combinan cualquiera de estas composiciones con lo enseæado en 03, un tØcnico media se verla orientado a obtener las composiciones de la presente solicitud con la expectativa de que tuvieran una biodisponibilidad mejorada. De otra parte, vale la pena aclarar que la presente solicitud no soluciona el problema de Ia inestabilidad do Ia drospirenona en medio Æcido,pues con
los datos que se adjuntan, se ye claramente que la drospirenona sigue descomponiØndose en el isómero activo a pesar de la micronizaciOn. En conclusiOn los documentos citados afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

En consecuencia y por todo to expuesto anteriormente, se recomienda Negar las reivindicaciones: I - 15 (folios 223-226) de la presente solicitud.

CONCEPTO TECNICO No. EXAMINADOR TECNICO
3788 Codigo No.202024