

Señor Jefe
 Dirección de Nuevas Creaciones
 Superintendencia de Industria y Comercio
 E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-074973- -00010-0000

Fecha: 2013-02-22 14:15:34 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
 Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Referencia: Solicitud de Privilegio para Patente de invención
Título: SISTEMA, DISPOSITIVO Y MÉTODO MEJORADOS PARA ADMINISTRAR VAGINALMENTE SUSTANCIAS TERAPEUTICAMENTE ACTIVAS O SUS PROFÁRMACOS.
Solicitante: BAYER OY
Exp. No.: 2010-074.973
Asunto: Respuesta al requerimiento formulado mediante oficio No. 21392 del 27 de noviembre de 2012.

MÓNICA WOLF WASSERMAN, identificada con cédula de ciudadanía No. 51.711.267 de Bogotá y con Tarjeta Profesional de Abogada No. 46.034 del Consejo Superior de la Judicatura, en mi calidad de apoderada de la sociedad **BAYER OY**, por medio del presente escrito me permito dar respuesta al requerimiento de la referencia.

1. Excepción a la patentabilidad

Para superar la objeción hecha por su Despacho a la reivindicación 21, presento un nuevo capítulo de reivindicaciones en donde se ha eliminado dicha reivindicación.

2. En las reivindicaciones

Con el objeto de atender a la observación hecha por su Despacho con respecto a las reivindicaciones, en cuanto a términos no concisos según la opinión de su Despacho, manifestamos que no compartimos dicha opinión ya que la gran mayoría de patente en el mundo y aún también en Colombia aceptan estos términos como lenguaje adecuado en materia de patentes. La visión de falta de concisión está dada por un análisis muy pobre de las invenciones en general. Aquellas personas versadas en la materia relevante no tendrían ninguna duda en cuanto al significado de estos términos que por el contrario ayudan a especificar el alcance de la materia que se quiere proteger. Por ejemplo, cuando se menciona “el sistema comprende al menos un compartimiento”, una persona versada en la materia vería con claridad que el número mínimo es uno y el número máximo se ve limitado por las dimensiones reales del dispositivo de manera que sea práctico para cumplir con su objetivo. Claro. Este entendimiento solo puede tener lugar en la mente de una persona versada en la materia que conoce las limitaciones físicas de un sistema de administración intravaginal real. Por lo tanto, creemos que calificar dichos términos como no concisos o imprecisos no es correcto dentro de la tecnología de que se trate. De modo que solicito, de la manera más respetuosa, que se acepten tales expresiones como se hace en todo el mundo en el contexto de la redacción y propósito de las patentes de invención.

3. Análisis de la patentabilidad.

Su despacho, después de efectuar una búsqueda de anterioridades en el estado de la técnica, encuentra el documento, (D1) WO2005089723 y el documento (D2)

WO2006084082 y con base en estos documentos concluye que las reivindicaciones 1 a 20 no cumplen con el requisito de nivel inventivo según lo establece el artículo 18 de la Decisión 486.

De manera respetuosa, manifestamos nuestro desacuerdo con su opinión de que hubiera sido obvio para una persona versada en la materia referirse a las enseñanzas de D2 para obtener un sistema de administración intravaginal descrito en D1.

Una parte difícil en el desarrollo del sistema de administración intravaginal de acuerdo con la invención era como liberar una cantidad suficientemente alta de drospirenona desde el sistema de administración para obtener el efecto contraceptivo requerido. La cantidad de drospirenona requerida para dicho efecto se estimó entre 2,5 a 3 mg por día. Esta es una cantidad muy alta comparada, por ejemplo, con la cantidad requerida de etonogestrel en la cual se basa D1 y que es de 0,120 mg por día.

Si se va a usar el sistema de administración intravaginal de drospirenona, por ejemplo, por lo menos entre 21 y 24 días, entonces lo siguiente debe tenerse en cuenta para poder liberar la cantidad diaria requerida de drospirenona:

- El núcleo o la membrana tiene que liberar una cantidad suficientemente alta de drospirenona (escogencia del polímero)
- Una cantidad suficientemente alta de drospirenona debe estar incluida en el sistema
- El tamaño del sistema tiene que ser aceptable (para humanos, el diámetro exterior debe ser máximo 60 mm y el diámetro de sección transversal de cerca de 4 a 7 mm)

No era esperado que la combinación de las características según se definieron en la presente reivindicación principal fueran capaces de suministrar una liberación suficiente de drospirenona durante un tiempo suficiente, sin tener que usar las dimensiones del sistema lo que hubiera convertido al sistema en inadecuado para uso humano.

El documento D1 menciona brevemente la drospirenona entre una larga lista de compuestos progestogénicos. Sin embargo, este documento no enseña como se podría suministrar un sistema de administración intravaginal de drospirenona en donde la cantidad liberada de drospirenona esté en un nivel suficientemente alto. Los únicos compuestos ejemplificados son el etonogestrel y el etinil estradiol (un compuesto estrogénico).

El sistema de administración de fármacos de D1 está basado en materiales de copolímero de polietileno vinilacetato (EVA) aunque también se conocen desde hace mucho los siloxanos al momento de la presentación de esta solicitud. Como se estableció ya, en la respuesta a las oposiciones, las razones para usar solamente EVA y no cualquier elastómero de silicona se pueden encontrar en la descripción de D1:

“Un sistema de administración intravaginal de silicona en forma de anillo ha sido descrito en la US-4292965. El uso de elastómeros de silicona se considera hoy menos seguro y claramente no es ya más un material para escoger.” (Pág. 1, líneas 31-34, énfasis agregado)

“El documento EP-A-876815 describe un anillo vaginal de un compartimiento que comprende un núcleo de copolímero EVA que comprende etinil estradiol y etonogestrel; y una piel de copolímero EVA no medicado. ... Entre las anteriores divulgaciones, la EP-A-876815 establece claramente un estándar: este involucra un diseño de un compartimiento, esto evita la necesidad de polímero silástico mediante usar combinaciones de EVA, y libera dos ó más sustancias activas en una proporción sustancialmente constante de una respecto de las otras durante un periodo de tiempo prolongado.” (Página 2, líneas 16-26, se ha agregado el subrayado para énfasis)

Así, el documento D12 claramente enseña que los elastómeros de silicona no son materiales para escoger para sistemas de administración vaginal debido a los posibles riesgos a la salud relacionados con siloxanos. Estos riesgos a la salud surgieron de los problemas encontrados durante el uso de implantes de pecho hechos de polímeros de silicona.

Con base en los experimentos llevados a cabo en una cámara de difusión, un sistema de administración intravaginal hecho de copolímeros de etileno vinilacetato (EVA) libera solo 20% de la cantidad de drospirenona liberada desde el sistema de administración intravaginal de acuerdo con la presente invención, en donde principalmente se usa el elastómero basado en poli(dimetilsiloxano) que comprende grupos poli(óxido de alquileo) (preferiblemente polímero PEO/PDMS). Los resultados de estos experimentos comparando las ratas de difusión de drospirenona en diferentes materiales de membranas se ilustran en la Figura anexa y en la tabla que sigue.

Tabla. Difusión de la drospirenona (µg/d) en diferentes materiales de membranas.

Material:	373 elastom.	PEO-b-PDMS/PDMS 5510	EVA 2825
Pendiente De difusión de Drospirenona (µg/d)	1,08	3,73	0,75

Con base en los anteriores resultados, es evidente que ya que la cantidad de drospirenona requerida para liberar diariamente es alta, el material EVA usado en D1 no es un material adecuado para un sistema de administración intravaginal de drospirenona, ya que las dimensiones de tal sistema serían demasiado grandes para uso humano. Más aún, D1 no suministra ninguna señal o sugerencia de que cualquier otro material diferente a EVA debería usarse en sistemas de administración intravaginal que contengan drospirenona. Por el contrario, enseña específicamente en la dirección contraria al uso de elastómeros de silicona.

El documento D2 se relaciona con composiciones de estrógenos no conjugados, en donde una modalidad de la composición es un anillo vaginal. Se menciona la drospirenona solamente como un ejemplo de varias progestinas (par. 0087) que pueden ser incluidas en las composiciones junto con los estrógenos no conjugados. No hay ratas de liberación dadas para las progestinas.

El ejemplo 9 de D2 describe anillos vaginales hechos de elastómero de silicona. Sin embargo, los inventores de la presente solicitud han encontrado que el “elastómero de silicona” como tal no es suficiente para lograr la ratas de liberación requeridas para la drospirenona sino que ratas de liberación aceptables pueden lograrse solamente cuando la composición del polímero comprende un elastómero con base en poli(dimetilsiloxano) que comprende grupos poli(óxido de alquileo).

Con base en la divulgación de cada documento citado por separado o en combinación, una persona versada en la materia no podría llegar al sistema de administración intravaginal de drospirenona tal como se define en la presente reivindicación 1. Más aún, no ninguna señal, dirección o motivación en ninguno de los dos documentos para combinar la enseñanzas de estos con la esperanza de llegar al sistema de administración intravaginal para drospirenona. La presente invención también muestra un efecto inesperado ya que por primera vez se ha suministrado una liberación de drospirenona suficiente desde un sistema de administración intravaginal durante un tiempo suficiente, como se mostró en los resultados de ensayos descritos.

Por las anteriores razones creemos que la presente reivindicación 1 cumple con los requisitos para merecer patente como son novedad y nivel inventivo.

Pido por lo tanto, de manera respetuosa, a su Despacho continuar con el trámite y otorgar la patente a la presente solicitud.

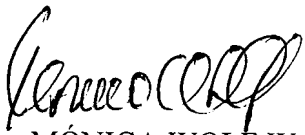
ANEXOS

1. Nuevo capítulo reivindicatorio
2. Figura

NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en la Secretaria de este Despacho y en mi oficina, ubicada en la Calle 83ª No. 23-90 de esta ciudad.

Del Señor Jefe,



MÓNICA WOLF WASSERMAN
C.C. 51.711.267 de Bogotá D.C.
T.P. No. 46.034 del C.S. de la J.

REINVINDICACIONES

1. Sistema de administración intravaginal para la liberación controlada de sustancias terapéuticamente activas o profármacos de las mismas a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, el sistema comprende al menos un compartimiento, este uno o cada compartimiento comprende un núcleo y una membrana que recubre el núcleo, el núcleo y la membrana consisten esencialmente de una misma o una diferente composición de polímero, caracterizado en que al menos un compartimiento comprende drospironona y al menos un compartimiento, que puede ser el mismo o diferente del que comprende drospironona, comprende un estrógeno, y donde la composición del polímero comprende elastómero con base de la poli(dimetilsiloxano) que comprende los grupos poli(óxido de alquileo).
2. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado que uno de los compartimientos comprende una mezcla de drospironona y un estrógeno.
3. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que el sistema de administración comprende al menos una sustancia capaz de proporcionar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.
4. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de un compartimiento que comprende una mezcla de drospironona y un estrógeno, donde la membrana comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.
5. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de un compartimiento que comprende una mezcla de drospironona y un estrógeno, donde el núcleo comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

6. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de dos o más compartimientos, donde al menos un compartimiento comprende drospirenona y otro compartimiento comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde la membrana de al menos uno de los núcleos comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.
7. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado en que consiste esencialmente de dos o más compartimientos, donde al menos uno de los compartimientos comprende drospirenona y otro compartimiento comprende un estrógeno o una mezcla de drospirenona y un estrógeno, o al menos un compartimiento comprende un estrógeno y otro compartimiento comprende una mezcla de drospirenona y un estrógeno, y donde al menos uno de los compartimientos comprende al menos una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.
8. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado en que el estrógeno se selecciona de entre el grupo consistente de estradiol, etinilestradiol, esteres de estradiol, hemihidrato de estradiol, sulfamatos de estradiol, estriol succinato y estrógeno conjugados, incluyendo los estrógenos equinos conjugados tales como estrona sulfato, 17β -estradiol sulfato, 17α -estradiol sulfato, sulfato de equilina, sulfato de 17β -dihidroequilina, sulfato de 17α -dihidroequilina, sulfato de equilenina, sulfato de 17β -dihidroequilenina y sulfato de 17α -dihidroequilenina, y mezclas de los mismos.
9. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado en que el estrógeno es estradiol, hemihidrato de estradiol, valerato de estradiol, succinato de estradiol, benzoato de estradiol, etinilestradiol o sulfamato de estradiol.
10. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, caracterizado en que la sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, se selecciona de entre el grupo de

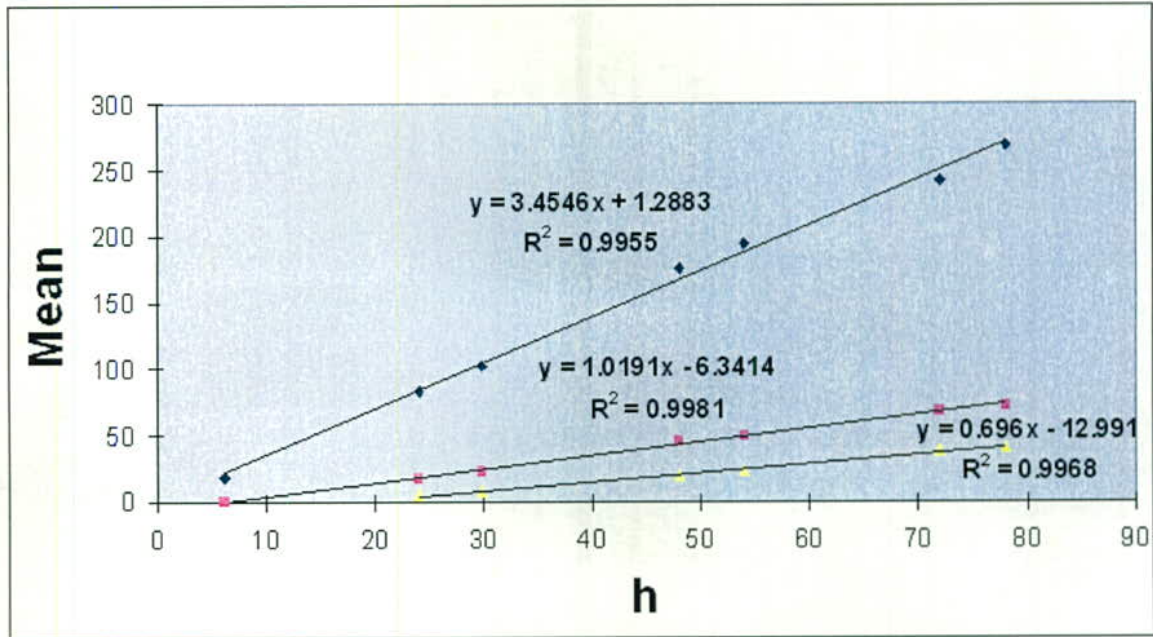
sustancias antimicrobianas, sustancias antifúngicas, sustancias antibacterianas, sustancias antivirales, vitaminas, ácidos orgánicos, bacterias probióticas, y una variedad de moléculas extraídas de fuentes naturales tales como aminoácidos, polisacáridos, pépticos, hormonas de origen natural e intermediarios bioquímicos.

11. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizado en que la sustancia capaz de bridar y/o mejorar la protección contra infecciones bacterianas y fúngicas y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual, se selecciona de entre el grupo consistente de ácido láctico, ácido poliláctico, ácido glicólico, ácido poliglicólico, carbopol, policarbofilo, ácido ascórbico, ácido D-pantoténico, ácido fólico y las formas reducidas de los mismos, en especial tetrahidrofolatos y metabolitos del ácido fólico, preferiblemente ácido 5-metil-6(S)- tetrahidrofolico y sus sales tales como las sales alcalinotérricas, especialmente la sal cálcica (Metafolin), ácido fumarico, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido alginico, ácido sorbico, ácido tartárico, ácido edético, y sales de estos ácidos, niacinamida, cepas de *bifidobacterium*, especies de *lactobacillus*, por ejemplo, *lactobacillus reuteri*, *lactobacillus reuterii* RC-14, *lactobacillus delbrueckii*, *lactobacillus gasseri*, *lactobacillus jensenii*, *lactobacillus cateniforme*, *lactobacillus paracasei*, *lactobacillus paracasei* Lbp PB01, *lactobacillus casei*, *lactobacillus acidophilus*, *lactobacillus acidophilus* Lba EB01, *lactobacillus acidophilus* Lba EB02, *lactobacillus crispatus*, *lactobacillus crispatus* CTV05, *lactobacillus salivarius*, *lactobacillus brevis*, *lactobacillus fermentum*, *lactobacillus fermentum* RC-14, *lactobacillus fermentum* b-54, *lactobacillus plantarum*, *lactobacillus plantarum* Lbpl PB02, *lactobacillus* Lbxx EB03, *lactobacillus* Lbxx PB03, *lactobacillus rhamnosus*, *lactobacillus rhamnosus* GR-1 y otros géneros o cepas de *lactobacillus* esencialmente con las mismas propiedades, octoxinol-9, clorhexidina, cloruro de benzalconio y nonoxinol-9, o una combinación de al menos dos de los mismos.
12. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, caracterizado en que, en la composición de polímero, los grupos poli(óxido de alquileo) están presentes como injertos terminados en alcoxi o bloques unidos con las unidades de polisiloxano mediante enlaces silicio-carbono.
13. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, caracterizado en que la composición de polímero también comprende la composición de elastómero de poli(dimetilsiloxano).

14. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, caracterizado en que, en la composición de polímero, la cantidad de grupos de poli(óxidos de alquileo) que comprenden polidimetilsiloxano es de 5 a 80% por peso de la cantidad total de polímeros.
15. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado en que los grupos de poli(óxido de alquileo) son grupos de poli(óxido de etileno).
16. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 15, caracterizado en que el sistema comprende dos o más compartimentos, al menos dos de estos compartimentos son adyacentes entre sí.
17. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 15, caracterizado en que el sistema comprende dos o más compartimentos, al menos dos de estos compartimentos están separados por un espacio inerte consistente esencialmente de una misma composición de polímero o de una diferente.
18. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y 6 a 15, caracterizado en que el sistema comprende dos o más compartimentos, al menos dos de estos compartimentos están separados por una membrana de separación consistente esencialmente de una misma composición de polímeros o de una diferente.
19. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18, caracterizado en que la membrana comprende al menos dos capas, cada una consistente de una misma composición de polímeros o de una diferente.
20. Sistema de administración intravaginal de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3- 19, caracterizado en que la superficie de al menos una membrana comprende una sustancia capaz de brindar y/o mejorar la protección

contra infecciones bacterianas y fúngicas, y/o mejorar la protección contra enfermedades de transmisión sexual.

Drospirenone diffusion in different membranes (microg./hour)



- ◆ PEO-PDMS / PDMS
- PDMS
- ▲ EVA