



No. 11-177791- -00013-0000

Fecha: 2013-11-29 16:58:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 10

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Mauro Avila
José Jairo Dangond
Gina Cáceres
Isabella Herrera
Zaava Ravid
Miguel Felipe Porras
Catalina Amaya
Laura M. Escobar

Medellín

María Clara Múnera
Eddie Manotas
Gladys Santamaría

Re: Expediente N° 11-177.791

Solicitud de Patente de Invención titulada: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
PARA LA ANTICONCEPCIÓN DE EMERGENCIA"

Solicitante: BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref: P2011/000222

RESPUESTA AL OFICIO No. 13499, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 030

DE FECHA 30 DE JULIO DE 2013

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, 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, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio Modificado voluntariamente presentado el 8 de marzo de 2013. Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 2, 3, 5, 6 y 8 a 10;
- en la Reivindicación 1 se limita a una composición farmacéutica como dosis de administración única que contiene exclusivamente (a) 50-900 µg de levonorgestrel y (b) 5-60 mg de piroxicam como principios activos, lo cual encuentra soporte en la antigua Reivindicación 1 y en las Tablas 1 y 3 del Capítulo Descriptivo;
- la nueva Reivindicación 2 corresponde a la antigua Reivindicación 4;
- la nueva Reivindicación 3, corresponde a la antigua Reivindicación 7.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

b- Adicionalmente, en virtud del Artículo 36 de la Decisión 486, adjunto al presente memorial, una nueva solicitud divisional que reclama una composición farmacéutica como dosis de administración única, caracterizada porque contiene:

(a) 50–900 µg de levonorgestrel, 1–30 mg de dienogest, 60–900 µg de desogestrel, 30–750 µg de gestodeno, 1,5–75 mg de CMA, 180–3700 µg de NGM, 1–15 mg de acetato de ciproterona (CPA), 2–30 mg de drospirenona (DRSP), 30–450 mg de didrogesterona, 2–30 mg de etinodiol, 2–30 mg de linestrenol, 10–150 mg de medrogestona, 10–150 mg de acetato de medroxiprogesterona (MPA), 0,5–8 mg de noretisterona, 0,5–8 mg de acetato de noretisterona (NETA), 300–4500 mg de progesterona, 0,5–8 mg de promegestona, 0,5–8 mg de trimegestona o 2,5–37 mg de NOMAc y

(b) como inhibidor de COX, 300–3800 mg de naproxeno, 100–1200 mg de celecoxib, 50–600 mg de indometacina, 40–450 mg de diclofenac, 50–600 mg de nimesulida, 4–48 mg de lornoxicam o 10–120 mg de tenoxicam como principios activos y los excipientes conocidos utilizados en la práctica farmacéutica.

2. a- La Examinadora señala que el Capítulo Reivindicatorio reclama varias composiciones farmacéuticas, lo que hace que las reivindicaciones no sean concisas ni claras.

Adicionalmente, la Examinadora argumenta que la frase “excipientes conocidos utilizados en la práctica farmacéutica” no es concisa, y que las Reivindicaciones mencionan la dosis en la que se encuentran los fármacos, lo que no es una característica técnica de una formulación.

b- En primer lugar, me permito llamar respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en especial la nueva Reivindicación 1 que ahora reclama una composición farmacéutica como dosis de administración única, caracterizada porque contiene

(a) 50–900 µg de levonorgestrel y

(b) 5–60 mg de piroxicam como principios activos,

y los excipientes conocidos que se utilizan en la práctica farmacéutica.

Teniendo en cuenta lo anterior, la Reivindicación 1 se encuentra dirigida a una composición farmacéutica particular, de levonorgestrel y piroxicam definida por sus componentes y por las concentraciones o cantidades de los mismos. En el caso particular de la presente invención, la Reivindicación 1, tal como se define en el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, ofrece una definición cuantitativa y cualitativa del producto reclamado y es, por lo tanto, absolutamente clara y concisa.

En cuanto a la frase “excipientes conocidos utilizados en la práctica farmacéutica”, estas frases son usuales en la práctica de patentes, pues dichas expresiones definen características no esenciales de la invención. Tal como se explica y se demuestra en los ejemplos de la presente invención, me permito recordar respetuosamente que la patentabilidad de estas composiciones recae únicamente en la novedad y nivel inventivo de la combinación de los dos principios activos, a saber, una combinación entre levonorgestrel y piroxicam, en las dosis definidas, y, en particular, en que con dicha combinación de principios activos, se puede obtener una mayor eficacia en la anticoncepción de emergencia, con una dosis reducida de progestina y de inhibidor de COX y, al mismo tiempo, se puede lograr una reducción de los efectos colaterales de ambas clases de principios activos, más no en las composiciones como tal y mucho menos en los ingredientes específicos que dicha composición pueda contener.

Es decir, las reivindicaciones reclaman una composición farmacéutica (cualquier composición) que esté caracterizada porque contiene necesariamente los dos principios activos, levonorgestrel y piroxicam en las cantidades establecidas, sin limitación a excipientes, porcentajes o condiciones y sin importar la forma de dosificación, por tanto la exigencia de limitar la reivindicación principal a un vehículo o excipiente específico es totalmente injusta e innecesaria, pues la elección del excipiente no tiene impacto alguno en el fundamento de la presente invención. Además, cabe resaltar que la información revelada en el Capítulo Descriptivo y en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, permite a la persona medianamente versada en la materia llevar a cabo la invención sin dificultad alguna. Más precisamente, empleando la información del Capítulo Descriptivo y del Capítulo Reivindicatorio, y aplicando sus conocimientos generales de formulación, la persona medianamente versada en el arte sabría perfectamente cómo elegir los excipientes y sus concentraciones. Por lo tanto, no hay motivo alguno para cuestionar la claridad y amplitud del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, ni tampoco existe necesidad alguna de limitar injustificadamente dichas reivindicaciones pues la invención definida en ellas es totalmente clara y reproducible para la persona medianamente versada en la materia.

3. a- La Examinadora señala que el artículo “Does meloxicam increase the incidence of anovulation induced by single administration of levonorgestrel in emergency contraception? A pilot study” (D1) y la patente US2004/058975 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente invención.

La Examinadora argumenta que D1 y D2 se consideran el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la Reivindicación 1, porque divulgan composiciones anticonceptivas. La Examinadora señala que la diferencia entre la presente invención y D1 es que dicho documento menciona meloxicam dentro de los inhibidores de la COX. Por otra parte, la diferencia con D2, es que dicho documento no menciona un gestágeno. La Examinadora señala que no existen datos que demuestren un efecto sorprendente de las combinaciones de la presente invención sobre el arte previo. De esta forma, el problema técnico a resolver es cómo modificar las composiciones de D1 para obtener composiciones alternativas.

Sin embargo, la Examinadora argumenta que la utilización de inhibidores de la COX 2 como inhibidores de la ovulación ya se encuentra divulgado en D2 que menciona inhibidores no selectivos como indometacina y naproxeno, que inhiben la ovulación. Además la Examinadora señala que no se comprobó que todos los gestágenos enumerados puedan ser usados eficazmente sin efectos secundarios en la anticoncepción de emergencia. Por lo tanto, resulta obvio para una persona medianamente versada en el arte referirse a las enseñanzas de D2 para formar las combinaciones de D1 y así llegar al objeto de la Reivindicación 1 de la presente invención. La Examinadora concluye que al no existir un efecto inesperado la solución al problema técnico resulta obvia frente a las enseñanzas de D1 y D2.

b- En primer lugar, llamo nuevamente la atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en particular sobre la Reivindicación 1 la cual reclama particularmente una composición farmacéutica como dosis de administración única, caracterizada porque contiene (a) 50–900 µg de levonorgestrel y (b) 5-60 mg de piroxicam como principios activos,

Ahora bien, me permito manifestar que respetuosamente difiero del análisis de la Examinadora, en cuanto a que el problema técnico a resolver esté dirigido simplemente al desarrollo de composiciones alternativas, para la anticoncepción de emergencia. El problema real que aborda la presente invención se puede definir de la siguiente manera: cómo proporcionar una composición farmacéutica para la anticoncepción en caso de emergencia que se administre como dosis única, que contenga una dosis reducida tanto del inhibidor de COX como del gestágeno y que, al mismo tiempo, muestre una eficacia mejorada en la anticoncepción, en comparación con

los preparados a base de gestágenos que se encuentran previamente divulgados para la anticoncepción de emergencia, tal y como se establece en el Capítulo Descriptivo de la presente invención (ver página 8, párrafo [0030]).

En segundo lugar, frente al arte previo citado por la Examinadora, me permito señalar que D1 divulga una combinación de levonorgestrel y meloxicam y utiliza el levonorgestrel en una dosis de 1,5 mg. Dicha publicación se encuentra citada en el Capítulo Descriptivo de la presente invención, e incluso, el meloxicam fue utilizado en el ejemplo comparativo (Ejemplo 1) de la presente invención. Como se puede observar a partir de los resultados de dicho ejemplo, la combinación de levonorgestrel y piroxicam, de acuerdo con la presente invención, es superior a la combinación divulgada en D1.

Como bien se explica en la sección experimental del Capítulo Descriptivo, la inhibición de la ovulación puede ser utilizada como un parámetro de la eficacia anticonceptiva. En el ensayo de inhibición de la ovulación, que se describe en la presente invención, se muestra que al administrar la composición de la invención, la tasa de ovulación fue sólo de 3 ovocitos (en un solo animal), mientras que en el grupo comparativo que recibió melòxicam, la ovulación fue de 18 ovocitos (en 5 animales) con la misma dosis de levonorgestrel, como se evidencia en el ensayo del Ejemplo 1, Tabla 4, como se muestra a continuación:

Grupo de tratamiento	Cifras de ovulación absolutas	Índice de ovulación valor medio
Vehículo	42	8,4 ± 0,5
LNG 0,01 mg s.c.	35	7,0 ± 2,0
Meloxicam 2 mg p.o.	28	5,6 ± 2,5
Piroxicam 2 mg p.o.	9	1,8 ± 0,4
LNG (0,01 mg)+ priox (2 mg)	3	0,6 ± 1,3 (sólo 1 animal ovuló 3 ovocitos)
LNG (0,01mg) + Melox (2 mg)	18	3,6 ± 3,3

Adicionalmente, en la Tabla 1.1 se muestra que el piroxicam produce un efecto anti-fertilidad muy fuerte cuando se encuentra en combinación con el levonorgestrel, mientras que las dosis individuales de los mismos no tienen efecto, o bien producen solamente un efecto considerablemente más bajo, como se muestra a continuación:

Tabla 1.1: Influencia de una aplicación única de levonorgestrel (LNG) o piroxicam en forma individual o combinada sobre la fertilidad de ratas hembra

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Grupo de tratamiento	Hora del tratamiento (hora del día)	Suma de los sitios de implantación, en 6 animales	Implantaciones por animal (valor promedio $\pm$ DS)
Vehículo	7:00	77	12.8 $\pm$ 1.8
LNG 0.5 mg/animal	7:00	50	8.3 $\pm$ 4.3
Piroxicam 2 mg/animal	7:00	57	9.5 $\pm$ 4.8
LNG 0.5 mg/animal + piroxicam 2 mg/animal	7:00	10	1.7 $\pm$ 2.1
LNG 0.5 mg/animal	13:00	32	5.3 $\pm$ 3.1
Piroxicam 2 mg/animal	13:00	60	10.0 $\pm$ 5.3
LNG 0.5 mg/animal + piroxicam 2 mg/animal	13:00	14	2.3 $\pm$ 1.2

A diferencia de otros inhibidores de COX, el piroxicam demostró sorprendentemente que también tiene un efecto significativo en función de la dosis sobre la concentración sérica de progesterona (ver Ejemplo 2 del Capítulo Descriptivo). En otras palabras, sólo el piroxicam tiene adicionalmente un efecto sobre la situación hormonal que puede producir un efecto anticonceptivo o un incremento del efecto anticonceptivo por medio de un gestágeno. Este efecto es totalmente sorprendente, ya que en la literatura se describe que otros inhibidores de COX no tienen influencia sobre el nivel hormonal [Pall et al.; Human Reproduction, Vol. 16, No. 7, páginas 1323-1328 (2001); Bata et al., J. Clin. Pharmacol. (2006) 46: 925-932)].

El Ejemplo 2 de la presente invención también muestra que la combinación de levonorgestrel en bajas dosis (0.01 mg s.c.) con piroxicam (0.5; 1 y 2 mg p.o.) inhibe marcadamente mejor la ovulación que cada sustancia por sí sola. Este efecto sinérgico no se desprende en forma obvia a partir de las enseñanzas del arte previo citado por la Examinadora y adicionalmente, la composición de la presente invención permite una dosificación más baja que en el caso de los productos sólo a base de levonorgestrel.

Vale la pena insistir en que los efectos (sinérgicos) positivos que se mencionan para la combinación levonorgestrel + piroxicam están totalmente sustentados con datos experimentales, tal como se evidencia en el presente memorial. De hecho, las nuevas Reivindicaciones 1 a 3 adjuntas fueron limitadas a la composición farmacéutica a base levonorgestrel y piroxicam que se encuentra específicamente divulgada y totalmente sustentada en los datos experimentales mostrados en el Capítulo Descriptivo.

En vista de los argumentos expuestos cabe concluir que la composición reivindicada en la nueva Reivindicación 1 no se deriva de forma directa o evidente del estado de la técnica citado por la Examinadora y, por consiguiente, tiene nivel inventivo.

En resumen, nada en D1 o D2 proporciona enseñanzas o sugerencias que lleven a la persona medianamente versada en la materia a producir las composiciones aquí reclamadas, puesto que en el caso de D1, dicho documento muestra composiciones diferentes, de los cuales no se puede derivar que la composición de la presente invención tenga una actividad mejorada como las composiciones reivindicadas por la presente invención.

4. Finalmente, y en relación con la solicitud divisional mencionada anteriormente, me permito presentar la siguiente información que muestra los efectos inesperados de las composiciones reclamadas en dicha solicitud.

A continuación se muestran los datos biológicos obtenidos con diclofenac, indometacina e ibuprofeno, como inhibidores de COX, en combinación con levonorgestrel durante el ensayo de inhibición ovulatoria en ratas. Los experimentos se llevaron a cabo de la misma manera que la descrita en la presente solicitud de patente parental (Ejemplo 1).

Tal como se desprende de la Tabla 1.2 que se indica a continuación, la indometacina producen un efecto anti-fertilidad muy fuerte cuando se encuentran en combinación con el levonorgestrel, mientras que las dosis individuales de los mismos no tienen efecto, o bien producen solamente un efecto considerablemente más bajo. En los experimentos con diclofenac e ibuprofeno, las combinaciones de cada uno de estos fármacos con levonorgestrel también producen el efecto más fuerte, en comparación con la aplicación individual de los mismos (ver las Tablas 1.3 y 1.4).

Tabla 1.2: Influencia de una aplicación única de levonorgestrel (LNG) o indometacina en forma individual o combinada sobre la fertilidad de ratas hembra

Grupo de tratamiento	Hora del tratamiento (hora del día)	Suma de los sitios de implantación, en 6 animales	Implantaciones por animal (valor promedio ± DS)
Vehículo	17:00	65	10.8 ± 5.5
LNG 0.5 mg/animal	17:00	45	7.5 ± 4.0
Indometacina 1 mg/animal	17:00	29	4.8 ± 4.1
LNG 0.5 mg/animal + indometacina 1 mg/animal	17:00	12*	2.4 ± 3.7*

**Dato obtenido a partir de n=5 animales, pues un animal no se apareó (no hubo detección de esperma en el frotis vaginal).*

Tabla 1.3: Influencia de una aplicación única de levonorgestrel (LNG) o diclofenac en forma individual o combinada sobre la fertilidad de ratas hembra

Grupo de tratamiento	Hora del tratamiento (hora del día)	Suma de los sitios de implantación, en 6 animales	Implantaciones por animal (valor promedio ± DS)
Vehículo	17:00	78	13.0 ± 1.1
LNG 0.5 mg/animal	17:00	34*	6.8 ± 5.9*
Diclofenac 4 mg/animal	17:00	22	3.7 ± 3.6
LNG 0.5 mg/animal + diclofenac 4 mg/animal	17:00	18	3.0 ± 3.0

**Dato obtenido a partir de n=5 animales, pues un animal no se apareó (no hubo detección de esperma en el frotis vaginal).*

Tabla 1.4: Influencia de una aplicación única de levonorgestrel (LNG) o ibuprofeno en forma individual o combinada sobre la fertilidad de ratas hembra

Grupo de tratamiento	Hora del tratamiento (hora del día)	Suma de los sitios de implantación en 6 animales	Implantaciones por animal (valor promedio ± DS)
Vehículo	17:00	76	12.7 ± 2.0
LNG 0.5 mg/animal	17:00	63	10.5 ± 4.5
Ibuprofeno 12.5 mg/animal	17:00	65	10.8 ± 3.2
Ibuprofeno 25 mg/animal	17:00	68	11.3 ± 2.6
LNG 0.5 mg/animal + ibuprofeno 12.5 mg/animal	17:00	27	4.5 ± 3.9
LNG 0.5 mg/animal + ibuprofeno 25 mg/animal	17:00	47	7.8 ± 3.4

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Carlos R. Olarte', is written over a horizontal line.

CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Composición farmacéutica como dosis de administración única, caracterizada porque contiene
 - (a) 50–900 μg de levonorgestrel y
 - (b) 5-60 mg de piroxicam como principios activos,y los excipientes conocidos que se utilizan en la práctica farmacéutica.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque contiene levonorgestrel en una dosis de 150–300 μg .
3. Composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 1, caracterizada porque contiene piroxicam en una dosis de 10–30 mg.
