

915
273
259

COPIA DE LA DECISION DE INTERIOR Y COMERCIO
No. 06.100.796. 00000-0000
El presente documento es una copia de la Decisión de Interior y Comercio No. 06.100.796. 00000-0000, emitida por la Comisión Andina de Comercio el 18 de abril de 2008, en Bogotá, D.C., Colombia.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Ref: Expediente No. 06.100.796

Solicitud de patente de invención titulada: "COMPOSICIONES QUE
COMPRENDEN DROSPIRENONA DISPERSADA A NIVEL MOLECULAR"

Solicitante: SCHERING AKTIENGESELSCHAFT.

Nuestra Ref.: P2006/000191

**RESPUESTA A LAS OPOSICIONES NOTIFICADAS POR FIJACIÓN EN LISTA No.
122 DE FECHA 18 DE ABRIL DE 2008, OFICIOS No. 5215 y 5216.**

J. IAN RAISBECK, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante la oposición interpuesta por el Doctor José Luis Reyes Villamizar, actuando como apoderado de la sociedad LAFRANCOL S.A., y la Oposición interpuesta por Eliana Isaura Moreno Bohórquez actuando como apoderado de PROCAPS S.A., dentro del plazo de prorrogación estipulado por el Artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión Andina:

1. En respuesta a las oposiciones presentadas mediante memoriales del 13 y 14 de marzo de 2008, y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, el Solicitante se permite presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado presenta los siguientes cambios:

HTG
274
760

- En la Reivindicación 1, ahora se ha especificado que la composición es sólida y que se adapta para administración oral.
- Las Reivindicaciones 2-6 previas se han eliminado.
- La Reivindicación 7 previa se ha renumerado como la nueva Reivindicación 2, y se elimina la definición de la forma sólida.
- En la Reivindicación previa 8 (nueva Reivindicación 3), la frase “preferentemente un polímero hidrofílico” se ha eliminado, y esta materia es objeto de la nueva Reivindicación 4.
- Las Reivindicaciones 9 y 10 previas han sido renumeradas en las nuevas Reivindicaciones 5 y 6, respectivamente.
- Se han adicionado nuevas Reivindicaciones 7 a 9, las cuales se dirigen a una forma de dosificación sólida que comprende a las composiciones de la invención.
- La Reivindicación 11 previa (nueva Reivindicación 10) ha sido enmendada en que ahora especifica que la reivindicación se dirige a un proceso para preparar una composición tal como se define en la Reivindicación 1. Más aún, el término “opcionalmente” en el paso -c- ha sido eliminado.
- La Reivindicación 12 previa ha sido renumerada como la nueva Reivindicación 11.
- Las Reivindicaciones 13-17 previas han sido eliminadas.
- La Reivindicación 18 previa ha sido renumerada como la nueva Reivindicación 10.
- En la Reivindicación previa 19 (nueva Reivindicación 12), la frase “preferentemente un polímero hidrofílico” se ha eliminado, y esta materia es objeto de la nueva Reivindicación 13.
- La Reivindicación 20 previa ha sido renumerada como la nueva Reivindicación 15.

Los anteriores cambios a las reivindicaciones se dirigen a especificar composiciones sólidas (es decir, comprimidos, gránulos, polvos, etc.). Aún más, dichas composiciones sólidas se adaptan para administración oral (contrariamente a, por ejemplo, parches, comprimidos vaginales, etc.).

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.

2. Claramente las actuales reivindicaciones incluyen cuatro importantes limitaciones técnicas, las cuales se enumeran:

\$ 117
225
767

i) La composición farmacéutica es una composición sólida, tal como comprimidos, etc. Tales composiciones son claramente novedosas sobre las soluciones, emulsiones, así como otras composiciones que no se encuentran en forma sólida.

ii) La composición farmacéutica está adaptada para administración oral. Tales composiciones son claramente novedosas sobre parches, vendas, comprimidos vaginales, etc.

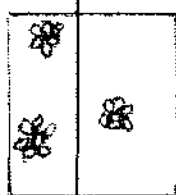
iii) La composición farmacéutica contiene drospirenona.

iv) Las composiciones farmacéuticas contienen drospirenona en forma dispersada molecularmente.

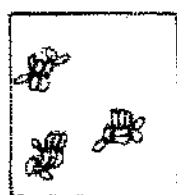
El término "molecularmente dispersada" representa un modo de incorporar un principio activo en una composición farmacéutica. Es bien conocido que un principio activo dado puede ser incorporado en una composición farmacéutica en forma cristalina o en una forma amorfa (es decir, como partículas), tal como es ilustrado a continuación. Relevantemente, el principio activo puede ser incorporado en la composición farmacéutica también en una forma dispersada molecularmente (es decir, contrariamente a los estados detallados cristalinos o amorfos).



(1)



(2)



(3)



(4)

La figura (1) muestra una dispersión molecular de un fármaco,

La figura (2) muestra partículas amorfas de un fármaco,

La figura (3) muestra partículas parcialmente cristalinas de un fármaco

La figura (4) muestra partículas cristalizadas de un fármaco.

Así, es muy importante la forma en que es incorporado el fármaco a la composición farmacéutica. Las figuras que se muestran arriba, muestran las notables diferencias que existen entre las diferentes formas de agrupación de las partículas, según su sea su estado de agregación.

4 +18
276
262

El término “dispersada molecularmente” debería ser reconocido como una clara descripción de una forma física específica en que se encuentra un principio activo cuando está presente en una composición farmacéutica.

En el presente contexto el término “dispersa a nivel molecular” o “dispersión molecular” es utilizado con el significado que comúnmente posee, tal como se explica en la página 11, párrafos 1 y 2). Por ejemplo, “una dispersión molecular” es considerada una dispersión en la cual la fase dispersa consiste de moléculas individuales, concordantemente los ejemplos específicos de dispersiones moleculares incluyen soluciones líquidas, soluciones sólidas, etc. Más aún, tal como se explica en la página 13, línea 6, el término “dispersión molecular” excluye las composiciones que contienen drospirenona en forma de partículas.

Así, las reivindicaciones requieren que la drospirenona esté en un estado físico particular y, desde el punto de vista del solicitante, es de práctica común en el campo de patentes especificar, si se considera relevante, que un principio activo se encuentra en un estado físico particular, tales como su tamaño de partícula, estando en forma micronizada, estando en forma sólida, líquida o gaseosa, teniendo una estructura cristalina específica, etc. De esta manera, esta importante restricción, (que la drospiredona debe estar dispersada molecularmente en un adecuado portador farmacéuticamente aceptable), debe ser necesariamente considerada para la evaluación de criterios de patentabilidad.

3. Oposición de PROCAPS S.A.:

a- Novedad:

i) D1 (US 5,789,442): Mientras que el Sr. Solicitante reconoce que D1 revela, entre otras, soluciones para administración oral (columna 7, líneas 37-41), se considera que debe ser enfatizado que D1 no describe composiciones sólidas orales que contengan drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido. Por el contrario, y teniendo en cuenta la ausencia de mención de la forma física del principio activo, en el cual se encuentra en la composición sólida, debe ser concluido que D1 revela, meramente, composiciones sólidas “estándar” donde el principio activo en el vehículo en forma de pequeñas partículas.

Más aún, y muy importante, debería ser notado que no hay mención de drospirenona respecto a la descripción de las composiciones orales sólidas (columna 7, líneas 37-41). De hecho, la

7/11/97
277
763

drospirenona es mencionada una sola vez en D1, a saber: en la Reivindicación 16. La Reivindicación 16 es dependiente de la Reivindicación 15, que a su vez es dependiente de la Reivindicación 1. De esta manera, no hay mención alguna sobre la administración oral de una composición sólida que contiene drospirenona en forma molecularmente dispersada en ninguna de las Reivindicaciones 1, 15 o 16 de D1. Por lo tanto, la totalidad de las reivindicaciones actuales resultan ser novedosas respecto de lo revelado por D1.

ii) D2 (US 5,569,652): D2 se dirige, particularmente, a la drospirenona y sus usos médicos. En la columna 3, línea 37-39, se explica que para la administración oral (de drospirenona) se prefieren diversas soluciones. Nuevamente, D2 es completamente silente acerca de composiciones sólidas de drospirenona para administración oral que contenga drospirenona en forma de dispersión molecular. En conclusión, lo divulgado en D2 no está contenido en el actual pliego reivindicatorio que, por tanto, resulta novedoso frente a D2.

iii) D3 (EP 1 380 301): D3 se relaciona con el uso de combinaciones de drospirenona y etinilestradiol para la anticoncepción oral. D3, claramente, se focaliza sobre la drospirenona estando en forma micronizada. Es reconocido, sin embargo, que D3 afirma que es posible disolver Drospirenona en un solvente adecuado, tal como metanol o etilacetato (para ser pulverizada en la superficie de vehículos inertes, compárese en página 4, línea 20-24 de D3). Sin embargo, tales soluciones no se encuentran en forma sólida, ni están adaptadas para administración oral, ya que usa solventes orgánicos tóxicos funcionando como vehículos. Evidentemente, todas las nuevas reivindicaciones son nuevas frente a D3.

4. Oposición de LAFRANCOL S.A.:

a- Novedad:

i) D4 (WO 95/07081): D4 se refiere a composiciones para terapia de reemplazo hormonal (HRT) y/o anticoncepción que contiene una progesterona (tal como drospirenona) y un estrógeno, donde la dosis de estrógeno varía en el periodo de administración.

D4 revela, entre otras, comprimidos para administración oral (columna 4, línea 16). Debe ser enfatizado que D4 no describe composiciones sólidas orales que contengan drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido. Por el contrario, y teniendo en cuenta la

8-120
278
764

ausencia de mención de la forma física del principio activo, en el cual se encuentra en la composición sólida, debe ser concluido que D4 revela, meramente, composiciones sólidas “estándar” donde el principio activo en el vehículo en forma de pequeñas partículas.

ii) D5 (WO 95/17194): D5 se refiere a anticoncepción oral para mujeres jóvenes, donde el anticonceptivo oral contiene un progestágeno (tal como drospirenona) y un estrógeno (tal como etinilestradiol).

D5 de ninguna manera revela composiciones orales sólidas que contienen drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido. Por el contrario, y teniendo en cuenta la ausencia de mención de la forma física del principio activo, en el cual se encuentra en la composición sólida, debe ser concluido que D5 revela, meramente, composiciones sólidas “estándar” donde el principio activo en el vehículo en forma de pequeñas partículas.

iii) D6 (WO 97/23228): D6 se refiere a anticonceptivos multifásicos que contienen un progestágeno (tal como drospirenona) y un estrógeno.

D6 revela, entre otras, comprimidos para administración oral (columna 8, línea 4). Debe ser enfatizado que D6 no describe composiciones sólidas orales que contengan drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido. Por el contrario, y teniendo en cuenta la ausencia de mención de la forma física del principio activo, en el cual se encuentra en la composición sólida, debe ser concluido que D6 revela, meramente, composiciones sólidas “estándar” donde el principio activo en el vehículo en forma de pequeñas partículas.

iv) D7 (WO 97/11680): D7 se relaciona con composiciones para terapia de reemplazo hormonal (HRT) donde la dosis diaria puede ser cambiada fácilmente.

D7 no parece ser relevante en el presente contexto, ya que D7 de ninguna manera revela una composición oral sólida.

Por el contrario, las composiciones sólidas son ignoradas por los autores de D7. Por ejemplo, en la página 17 se explica que:

D 121
279
265

“... será aparente para un técnico versado en la materia que el principio sobre el cual esta invención es basada, a saber, el uso de composiciones farmacéuticas que contienen una pluralidad de dosis de un estrógeno y un progestágeno en una forma de dosificación no-unitaria, es decir, un semi-sólido extrudible o un líquido viscoso como opuesto a un comprimido, píldora, caramelo...”

Más aún, la Reivindicación 1 de D7 claramente especifica que la composición a ser administrada (típicamente tópicamente en la forma de una crema) es un “composición semi-sólida o líquido-viscosa farmacéuticamente aceptable”. La composición descrita en D7 es adicionalmente ilustrada en las figuras 9 y 10.

Como la totalidad de las reivindicaciones se dirigen a composiciones farmacéuticas sólidas para administración oral, lo descrito en D7 no anticipa dicho pliego de reivindicaciones.

v) D8 (Thorneycroft, J Reprod Med 2002; 47: 975-980): D8 resume las propiedades farmacológicas de la drospirenona y concluye que el perfil farmacológico de drospirenona, comparado con otras progestinas usadas en anticonceptivos orales, más cercamente se parece al perfil farmacológico de la progeterona de ocurrencia natural. D8 en ninguna parte revela composiciones sólidas orales que contienen drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido.

vi) D9 (Oelkers, Steroids 1996; 61; 166-171): D9 informa sobre los efectos antimineralocorticoides de la drospirenona y sobre el efecto de la combinación del etinilestradiol y la drospirenona sobre la presión sanguínea. D9 en ninguna parte revela composiciones sólidas orales que contienen drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido.

vii) D10 (Boschitsch et al., Eur J Contracep Reprod Health Care 2000; 5 Sup 3; 34-40): D10 informa sobre un estudio donde un anticonceptivo oral que contiene drospirenona y etinilestradiol fue inventigado con respecto a su efecto sobre las condiciones de la piel, peso corporal y síntomas de síndrome premenstrual. D10 en ninguna parte revela composiciones sólidas orales que contienen drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido.

viii) D11 (Shulman, J Reprod Med 2002; 47; 981-984): D11 informa sobre la perfil seguridad y eficacia de un anticonceptivo oral que contiene drospirenona y etinilestradiol.

8-122
280
266

D11 en ninguna parte revela composiciones sólidas orales que contienen drospirenona en forma molecularmente dispersada, es decir, en una forma donde las moléculas de drospirenona individuales están disueltas en el vehículo sólido.

ix) ^{20/12/07}D12 (Villa Jato et al., Tecnología Farmacéutica 2001; 1; 195-203 y 260-298): Aunque no se tiene posesión del documento citado, el Sr. Oponente refiere al conocimiento en el arte de emulsiones, incluyendo microemulsiones, sin embargo, tales emulsiones no son sólidos y, por tanto, son muy diferentes a las composiciones sólidas reivindicadas.

x) D13 (ES2180738 = WO 96/25151 =US 5,939,099): En lo subsecuente se hará referencia a US 5,939,099. D13 revela composiciones sólidas de liberación retardada que contiene un principio activo en forma molecularmente dispersada. La drospirenona no es mencionada entre los principios activos en D13. De esta manera, todas las actuales reivindicaciones resultan novedosas por sobre D13.

5. Oposiciones de PROCAPS SA y LAFRANCOL SA

a- Actividad inventiva:

El Sr. Solicitante considera que el problema a ser resuelto es mejorar la biodisponibilidad de drospirenona por administración oral. Una solución a este problema ha sido descrita en D3, a saber, proveyendo drospirenona en forma micronizada.

Todas las otras referencias son completamente silentes con respecto a este problema. Los presentes inventores han encontrado sorprendentemente que una solución a este problema de aumentar la biodisponibilidad oral de la drospirenona puede ser logrado por la provisión de una composición sólida, en donde la drospirenona setá presente en un estado de dispersión molecular. Como se explica en la página 4, líneas 16-22 (WO 2005/087194, equivalente a la presente solicitud), proveer la drospirenona en forma micronizada tien algunas claras ventajas desde un punto de vista de la manufactura. Así, los presentes inventores han proveido composiciones farmacéuticas que tienen las mismas propiedades benéficas de las composiciones farmacéuticas que contienen drospirenona micronizada, pero sin la necesidad de procedimientos de micronización costosos y complicados.

Desde el punto de vista del Sr. Solicitante, ninguno de los documentos del arte previo citado por los Sres. Oponentes enseñan o sugieren esta solución, y la invención tal como es definida en las

X +23
281
269

presentes reivindicaciones debería, por lo tanto, ser considerada inventiva sobre las referencias citadas del arte previo.

Como se explica precedentemente, el problema de aumentar la biodisponibilidad oral de drospirenona fue resuelto por los inventores de D3 usando drospirenona micronizada. Esto fue, en ese tiempo, sorprendente porque la micronización lleva a una disolución rápida de la drospirenona ácido-lábil, y una rápida degradación en el jugo del ácido gástrico habría sido esperada. Contrariamente a esto, los inventores de D3 encontraron, sin embargo, que la disolución rápida de drospirenona lleva a una biodisponibilidad oral mejorada del principio activo.

Evidentemente, esta información estuvo disponible para los inventores de la presente invención, y como se explica reiteradas ocasiones en la presente solicitud (la página 9, párrafo 3; página 48, párrafo 3; ejemplo 26), es un requerimiento que las composiciones de las invenciones sean composiciones de liberación inmediata, en el sentido que la drospirenona debe ser liberada rápidamente, es decir, en un corto lapso luego de ser administrada.

Se reconoce que D13 revela composiciones sólidas obtenidas por extrusión de fusión, las cuales son subsecuentemente procesadas en, por ejemplo, comprimidos sólidos. Se admite, también, que los principios activos están presentes en forma molecularmente dispersada. Sin embargo, es posición del Sr. Solicitante que D13, de hecho se aleja del concepto de la presente invención; D13 apunta a (y explica como) preparar composiciones de liberación retardada, y no composiciones de liberación inmediata, la cuales, tal como se ha explicado precedentemente, es una propiedad esencial de las composiciones de la presente invención.

Por ejemplo, D13 explica en la columna 4, líneas 51-55, que:

“Las preparaciones de acuerdo con la invención son usadas como drogas y empleadas en la forma de comprimidos, pellets, gránulos o cápsulas. Preferentemente, formas farmacéuticas que tienen liberación retardada del principio activo son producidas usando las preparaciones de acuerdo a la invención.”

D13 continúa en la columna 4, líneas 56-59:

“Si es deseado, la forma farmacéutica sólida puede, también, ser proveída con una cobertura habitual para mejorar la apariencia y/o el gusto (comprimido recubierto) o para el propósito de retraso adicional en la liberación del principio activo.”

282
124
268

Finalmente, se hace referencia a los ejemplos de D13. Como puede notarse, las composiciones preparadas en los ejemplos 1, 2 y 3 sólo liberan 32%, 31% y 24%, respectivamente, del principio activo después de las pruebas de disolución para 1 hora. De hecho, pruebas de disolución de 3-8 horas son requeridas para completar la disolución del principio activo de la invención.

Esto va en contraste directo con las composiciones de la presente invención. Como se explica en la página 9, párrafo 3 de la descripción, al menos el 70% (pero preferentemente más) de la drospirenona debe ser liberada dentro de las 0,5 horas. Más aún, la composición preparada en el ejemplo 18 (compárese ejemplo 26) liberó el 95% de drospirenona después de sólo 10 minutos de la prueba de disolución.

Desde el punto de vista del Sr. Solicitante, es claro que D13 ni enseña la presente invención, ni motiva a una persona versada en la materia a preparar composiciones de liberación inmediata (de drospirenona) usando drospirenona dispersada molecularmente. Por el contrario, una persona versada en la materia aprendería, a partir de D13, que las composiciones que contienen un principio activo en forma dispersa molecular tiene una liberación retardada, es decir, una propiedad que los presentes inventores han intentado evitar.

5. Por todo lo expuesto, se considera que el nuevo pliego reivindicatorio cumple con los requisitos de novedad y actividad inventiva con respecto a los documentos del arte previo citados por los Oponentes.



J. IAN RAISBECK
C.C. 79.376.996 de Bogotá
T.P. 135.799

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.

127
1285

de polivinilo; alcohol polivinílico; ftalato de alcohol polivinílico; polietilenglicol; óxido de polietileno; gelatina; Carbomer; copolímero de ácido metacrílico; copolímero de metacrilato de amonio; celulosa, carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil-celulosa; acetato ftalato de celulosa; y ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; crospovidona; almidón glicolato de sodio; croscarmelosa; y copolímeros de los mismos, y mezclas de los mismos.

10 6. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, CARACTERIZADA PORQUE la composición comprende además un estrógeno.

7. Una forma de dosificación sólida, CARACTERIZADA PORQUE comprende la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5.

8. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 7, CARACTERIZADA PORQUE dicha forma de dosificación es un comprimido, un comprimido cubierto por una película, gránulos, un pellet, una píldora, una cápsula o un polvo.

20 9. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8, CARACTERIZADA PORQUE dicha forma de dosificación es un comprimido o un comprimido cubiert por una película.

10. Un proceso para preparar una composición tal como se define en la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE comprende los pasos de: