

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 07-129.904

Solicitud de patente de invención titulada: “COMPOSICION FARMACÉUTICA QUE CONTIENEN GESTÁGENOS Y/O ESTRÓGENOS Y 5-METIL-(6S)-TETRAHIDROFOLATO”

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT Y MERCK EPROVA AG

Nuestra Ref.: P2007/000184

RESPUESTA AL OFICIO N° 15138 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 358
DE FECHA 23 DE SEPTIEMBRE DE 2011
(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

Yo, CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, reasumiendo el poder a mi conferido por la sociedad Bayer Schering Aktiengesellschaft, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio Modificado presentado voluntariamente de fecha 15 de febrero de 2008, en cuya Reivindicación 1 se eliminó la expresión “uno o varios”, mientras que en la Reivindicación 2 se eliminó el término “al menos”.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 1 y 2 carecen de claridad porque incluyen los términos “uno o varios” y “al menos”.

b- Considero superada la anterior objeción, dado que dichos términos fueron eliminados en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- El Examinador argumenta que la patente WO03/070255 (D1) y el documento “Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women¹” (D2), afectan el nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador señala que D1 enseña un kit que contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, estrógenos, vitamina B12, opcionalmente vitamina B6 y/o coadyuvantes compatibles desde el punto de vista farmacéutico. El Examinador encuentra que la única diferencia entre D1 y la presente invención consiste en que el medicamento aquí reivindicado no contiene vitamina B12. El efecto derivado de dicha diferencia es que no existe un enmascaramiento de una carencia de dicha vitamina.

Sin embargo, el Examinador señala que D2 divulga un medicamento que contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, que no contiene vitamina B12.

Teniendo en cuenta lo anterior, el Examinador concluye que una persona medianamente versada en la materia habría podido incluir las enseñanzas de D2, particularmente la ausencia de vitamina B12, en las composiciones divulgadas en D1, llegando de manera obvia a la presente invención.

b- En primer lugar, me permito reiterar lo manifestado en mi respuesta a las oposiciones formuladas por LAFRANCOL y GYNOPHARM en lo que respecta al nivel inventivo en relación con D1, pues el objetivo de la presente invención es proporcionar un

¹ Yvonne Lamers et al, “Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women”, The American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 79. pp 473-478. 2004,

anticonceptivo oral que permita prevenir las enfermedades ocasionadas por una deficiencia de folato, pero que al mismo tiempo no enmascare los síntomas de una deficiencia de vitamina B12.

Como se menciona a profundidad en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud de patente, los síntomas hematológicos provocados por la carencia de vitamina B₁₂ (por ejemplo, anemia megalobástica) desaparecen al administrar ácido fólico, de modo que los síntomas iniciales no pueden ser apreciados y en consecuencia, no es posible su diagnóstico oportuno. Para solucionar dicho problema, es decir, el riesgo clínico derivado de la administración de ácido fólico para las mujeres que usen el kit, el documento D1 divulga un kit que contiene uno o más componentes tetrahidrofolato, uno o más esteroides, y vitamina B₁₂.

Sin embargo, la presente invención desarrolla de manera sorpresiva, a la luz de lo divulgado en D1, un medicamento anticonceptivo que permite el tratamiento y prevención de enfermedades provocadas por carencia de folato sin enmascarar los síntomas de una carencia de vitamina B12 administrando 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato y un estrógeno, que opcionalmente puede contener vitamina B₆ y/o vitamina B₂, en ausencia de vitamina B₁₂.

En relación con D2, me permito señalar que este documento divulga los resultados de un estudio que determina el efecto de la administración de diferentes cantidades de [6S]-5-MTHF y ácido fólico a largo plazo sobre la homocisteína total sérica (tHcy) en mujeres sanas.

Contrario a lo señalado por el Examinador, D1 divulga un kit que contiene “uno o más componentes tetrahidrofolato”, sin embargo dentro de los cuales se encuentra el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato de la presente invención. Sin embargo, nada en D1 motivaría a la persona medianamente versada en la materia a usar dicho componente tetrahidrofolato específico. Por el contrario, si la persona medianamente versada en la materia se basa en los ejemplos divulgados en D1 usaría ácido folínico y no 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.

Los Ejemplos 1 y 2 de D1 ilustran los componentes que contiene el kit contraceptivo, dentro de los cuales se encuentran dos composiciones (composición A y B) en cada ejemplo. La composición A del ejemplo 1 contiene etinilestradiol, levonorgestrel, ácido folínico, vitamina B₁₂ y vitamina B₆, y la composición B no contiene esteroide alguno. En el Ejemplo 2 la única diferencia entre la Composición A y la B es que la primera no contiene levonorgestrel y la segunda, sí. Los Ejemplos 3 y 4 muestran los resultados de la administración de las

composiciones de los Ejemplos 1 y 2, en los cuales se concluye que por efecto de dicha administración, las mujeres superaron la deficiencia en folato, vitamina B₁₂ y vitamina B₆ que presentaban antes de empezar el tratamiento.

Es decir, si una persona medianamente versada en la materia siguiera las indicaciones hechas por D1, particularmente “Los inventores descubrieron que este objetivo puede ser alcanzado de manera efectiva y confiable a través de la co-administración combinada de tetrahidrofolato y vitamina B₁₂” (mi traducción, ver en la página 3), y los componentes de los kits ilustrados en los Ejemplos 1 y 2, necesariamente habría incluido vitamina B₁₂ y ácido fólico en una composición farmacéutica o medicamento. Adicionalmente, nada en D2 habría motivado a la misma persona a utilizar específicamente el 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, ya que en los resultados del estudio se concluye que tanto la administración de diferentes dosis de 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato (416 µg y 208 µg) como de ácido fólico, produce el mismo efecto en la disminución de sobre la homocisteína total sérica (tHcy) en mujeres sanas.

En conclusión, la presente solicitud de ninguna manera puede considerarse “obvia” y cumple claramente con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.

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

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado;

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Medicamento que contiene:
 - 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato;
 - un estrógeno seleccionado del grupo formado por etinilestradiol, mestranol, quinestranol, estradiol, estrona, estrano, estriol, estetrol y estrógenos equinos conjugados, y/o gestágeno;
 - opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂;
 - y coadyuvantes/vehículos compatibles desde el punto de vista farmacéutico, en ausencia de vitamina B₁₂.
2. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene un progestágeno, seleccionado del grupo formado por levonorgestrel, norgestimat, noretisterona, didrogesterona, drospirenona, 3-beta-hidroxidesogestrel, 3-cetodesogestrel (= etonogestrel), 17-deacetilnorgestimat, 19-norprogesterona, acetoxipregnenolona, allilestrenol, amgestona, clormadinona, ciproterona, demegestona, desogestrel, dienogest, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona, etinodioldiacetato, flurogestonacetato, gastrinona, gestoden, gestrinona, hidroximetilprogesterona, hidroxiprogesterona, linestrenol (= linoestrenol), mecirogestona, medroxiprogesterona, megestrol, melengestrol, nomegestrol, noretindrona (= noretisterona), noretinodrel, norgestrel (incluyendo d-norgestrel y dl-norgestrel), norgestrienona, normetisterona, progesterona qingestanol, (17alfa)-17-hidroxi-11-metilen-19-norpregna-4,15-dien-20-in-3-ona tibolon, trimegestona, algestona, acetofenida, nestorona, promegestona, 17-hidroxiprogesteronéster, 19-nor-17hidroxiprogesterona, 17alfa-etinil-testosterona, 17alfa-etinil-19-nor-testosterona, d-17beta-acetoxi-13beta-etil-17alfa-etinil-gon-4-en-3-onoxima o los compuestos revelados en el documento WO00/66570, especialmente tanaproget.
3. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene una sal de calcio cristalina del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico.
4. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 1, que contiene 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato, drospirenona y etinilestradiol.
5. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4, que contiene una dosis diaria de

entre 0,1 y 10 mg de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

6. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4, que contiene una dosis diaria de entre 0,4 y 1 mg de 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

7. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4, que contiene una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico.

8. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene una dosis diaria de entre 0,5 y 5 mg de drospirenona.

9. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene una dosis diaria de 3 mg de drospirenona.

10. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 50 µg de etinilestradiol.

11. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene una dosis diaria de entre 10 y 30 µg de etinilestradiol.

12. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.

13. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.

14. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene:

- una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico;
- una dosis diaria de 3 mg de drospirenona; y
- una dosis diaria de 20 µg de etinilestradiol.

15. Medicamento de acuerdo con la Reivindicación 4 que contiene:

- una dosis diaria de 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico;

- una dosis diaria de 3 mg de drospirenona; y
 - una dosis diaria de 30 µg de etinilestradiol.
16. Conjunto (kit) que contiene:
- al menos 20 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las Reivindicaciones anteriores; y
 - al menos una unidad de dosificación diaria que contiene 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato, y opcionalmente vitamina B₆ y/o vitamina B₂;
 - donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de al menos 28; y
 - las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con una de las Reivindicaciones anteriores y luego las unidades de dosificación que solamente contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
17. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene:
- 20–30 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 15; y
 - 1–10 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
18. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene:
- 21–26 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 15; y
 - 2-7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato
- donde la cantidad de todas las unidades de dosificación contenidas en el conjunto es de 28.
19. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene
- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 15; y
 - 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.
20. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene

- 24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 15; y

- 4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

21. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene 451 µg de la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahydrofólico en cada unidad de dosificación diaria.

22. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene:

- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 14; y

- 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

23. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene:

- 24 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 14; y

- 4 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

24. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16 que contiene:

- 21 unidades de dosificación diarias que contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 15 y

- 7 unidades de dosificación diarias que contienen 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato.

25. Procedimiento para formular el medicamento de una de las Reivindicaciones 1 a 15, caracterizado porque el 5-metil-(6S)-tetrahydrofolato recién se incorpora después del granulado.

26. Procedimiento de acuerdo con la Reivindicación 25, caracterizado porque se usa hidroxipropilcelulosa poco sustituida como aglutinante.

27. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 16, que contiene al menos 28 unidades de dosificación diarias de un medicamento de acuerdo con una de las

Reivindicaciones 1 a 15 y donde al menos una unidad diaria contiene 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente se tomen las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 15 y luego las unidades de dosificación que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato.

28. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 27, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de las Reivindicaciones 1 a 15 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de unidades de dosificación diarias que contienen solamente 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.

29. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 28, donde el múltiplo es de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 .

30. Conjunto (kit) que contiene más de 28 unidades de dosificación, donde al menos 28 unidades de dosificación diarias contienen un medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 15 y donde al menos una unidad de dosificación diaria es un placebo o un día sin administración y donde las unidades de dosificación están ordenadas de manera tal que primeramente deben tomarse las unidades de dosificación que contienen el medicamento de acuerdo a las Reivindicaciones 1 a 15.

31. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 30, donde la cantidad de unidades de dosificación que contienen un medicamento de acuerdo con las Reivindicaciones 1 a 15 es de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 o un múltiplo entero de 28 más 21, 22, 23, 24, 25, 26 o 27 y donde la cantidad de placebos o de días sin administración es de 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1.

32. Conjunto (kit) de acuerdo con la Reivindicación 31, donde el múltiplo es 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12.

33. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las Reivindicaciones 27 a 32, donde las unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 14.

34. Conjunto (kit) de acuerdo con una de las Reivindicaciones 27 a 32, donde las

10

unidades de dosificación que contienen medicamento contienen un medicamento de acuerdo con la Reivindicación 15.
