

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-000752- -00018-0000

Fecha: 2013-01-03 14:05:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Carlos R. Olarte
- Moure

gudelo
Parra
Acosta
Lincón
uevara
varado
Ponce

Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente N° 09-000.752

Solicitud de Patente de Invención Titulada: "COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN ÁCIDO TETRAHIDROFÓLICO UN PROGESTÁGENO Y UN ESTRÓGENO"

Solicitante: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

Nuestra Ref.: P2008/000245

RESPUESTA AL OFICIO No. 15206, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 434

DE FECHA 28 DE AGOSTO DE 2012

(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 legal 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**, conformado por 8 Reivindicaciones que reemplaza en su totalidad al capítulo Reivindicatorio presentado el 12 de enero de 2012.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- en la Reivindicación 1 fueron reemplazados los términos "un progestágeno" y "un estrógeno" por drospirenona y etinilestradiol respectivamente (indicados en la antigua reivindicación 6). Así, la nueva Reivindicación 1 esta dirigida específicamente a una

forma de dosificación unitaria, oral y sólida caracterizada porque comprende una sal farmacéuticamente aceptable del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y gránulos que comprenden drospirenona, etinilestradiol y celulosa microcristalina.

- se eliminaron las antiguas reivindicaciones 2 a 6.
- las nuevas reivindicaciones 2 a 8 corresponden a las antiguas reivindicaciones 7 a 13.

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, y, por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- El Examinador indica que el título no corresponde con el objeto de la solicitud y sugiere modificarlo.

b- Atendiendo la amable sugerencia del Examinador, el título de la solicitud ha sido modificado como sigue:

“COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UN ÁCIDO
TETRAHIDROFÓLICO UN PROGESTÁGENO Y UN ESTRÓGENO”

3. a- El Examinador sostiene que la Reivindicación 1 no es concisa porque utiliza términos como “un progestágeno y “un estrógeno” que no definen un componente como tal. Además, señala que las reivindicaciones 2 a 4 no están sustentadas en la descripción.

b- Con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reclamada y atendiendo las sugerencias del Examinador, me permito llamar respetuosamente su atención sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, de acuerdo con el punto 1 de este memorial, en el que se limitó el alcance de la presente solicitud. En este sentido, la forma de dosificación unitaria reclamada en la nueva Reivindicación 1 se limita a una forma de dosificación unitaria, oral y sólida caracterizada porque comprende una sal farmacéuticamente aceptable del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y gránulos que comprenden drospirenona, etinilestradiol y celulosa microcristalina. Las reivindicaciones 2 a 4 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Así, la forma de dosificación unitaria reclamada en la presente solicitud se encuentra definida por sus características técnicas esenciales, tal como se evidencia en el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por el Examinador, cumpliendo con los requisitos de claridad y concisión, permitiéndole a una persona medianamente versada en la materia determinar inequívocamente la materia reclamada.

4. a- El Examinador sostiene que la patente WO 03/070255 (D1) y el libro “Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology” (D2)¹ afectan el nivel inventivo de la presente invención.

Señala el Examinador que D1 divulga un kit que comprende uno o más estrógenos y progestágenos y o uno o más tetrahidrofolatos como los de presente solicitud. Menciona que la diferencia entre la presente invención y la composición de D1 consiste en que D1 no divulga específicamente la mezcla de una sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, con gránulos que comprenden un progestágeno, un estrógeno y celulosa microcristalina. El efecto que logra esta diferencia es que aumenta la biodisponibilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y el perfil de disolución de la drospiridona.

Adicionalmente, menciona que D2 divulga el uso de celulosa microcristalina como diluyente en procesos de granulación y su efecto en la biodisponibilidad de un fármaco y concluye que resulta obvio para la persona versada en la materia separar el ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico para mantenerlo estable y someter a un proceso de granulación con celulosa microcristalina a los esteroides para aumentar su perfil de liberación y por lo tanto la presente invención no cumple con el requisito de nivel inventivo.

b- Con respecto a lo anterior, me permito resaltar que D1 no ofrece soporte o evidencia experimental alguna en cuanto al uso de ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y drospirenona. Los ejemplos de D1 están dirigidos al ácido folínico y al levonorgestrel.

¹ Swarbrick, J. “Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology” Tercera Edición. Informa Healthcare. 2005.

Como lo mencioné en el memorial de respuesta a la oposición de Gynopharm S.A.S. presentada el 12 de enero de 2012, es sabido, en términos generales, que una sustancia activa se libera más rápida y fácilmente a partir de una forma de dosificación oral y sólida que ha sido preparada por compresión directa, tal como un comprimido, en contraste con aquella forma sólida que ha sido preparada por granulación y luego por compresión. Esto se demuestra, por ejemplo, en la figura 31-9, página 594, del texto “Farmacia Remington”² donde se explica lo siguiente: “es de esperar que disminuya la velocidad de liberación de un fármaco cuando se cambia de una compresión directa a una granulación”.

Los ejemplos 1 a 4 de la presente solicitud de patente demuestran que la compresión directa no proporcionaba una liberación suficientemente rápida de la drospirenona, por lo que la idea de intentar con un proceso de granulación es claramente contraria a las enseñanzas del texto de Remington y, por consiguiente, a la intuición de una persona medianamente versada en la materia.

El texto de Remington también enseña que “cuando se usa la granulación para formular fármacos poco solubles (tales como las hormonas sexuales) es conveniente emplear diluyentes solubles en agua a fin de evitar problemas de biodisponibilidad” (véase la página 1635). La celulosa microcristalina es insoluble en agua y esto se demostró en el memorial de respuesta a la oposición de Tecnoquimicas S.A. presentada el 12 de enero de 2012, a la que se adjuntó la ficha técnica referente al Avicel®. Asimismo, la drospirenona es un fármaco extremadamente poco soluble en agua.

De hecho, la solubilidad de la drospirenona en agua es de $9.41 \times 10^{-3} \text{ mg/ml} = 0.0094 \text{ mg/ml}$ a 20°C (véanse los datos del Informe LY76. Anexo 2). Esta solubilidad en agua de la drospirenona es mucho menor que la de otros fármacos que también son considerados “poco solubles”. Así, por ejemplo, el ibuprofeno es considerado un fármaco “poco soluble” y tiene una solubilidad de 0.049 g/ml, es decir que es 5 veces más soluble que la drospirenona (véase la ficha técnica del ibuprofeno, en particular su solubilidad en agua de 0.049 mg/ml. Anexo 3).

Por consiguiente, siguiendo las enseñanzas de D2, la persona medianamente versada en la materia, solo hubiera encontrado motivación para aplicar CMC y granulación húmeda en el proceso de formulación de fármacos en general. Sin embargo, de acuerdo al texto de Remington (página 1635), el técnico en la materia se habría dado cuenta de que esto no es directamente

² Gennaro, A.R. “Remington Farmacia” Edición 19. Editorial Médica Panamericana. 1995.

aplicable a las hormonas extremadamente poco solubles en agua tales como la drospirenona, en particular, cuando lo que se pretende es lograr una biodisponibilidad alta (es decir, una liberación rápida) de dicha hormona.

Es preciso resaltar que el problema objetivo a resolver por la presente invención, era el de lograr una liberación rápida de la drospirenona y al mismo tiempo mantener la estabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico. Los dos aspectos de este problema no se pueden resolver en forma aislada, pues es esperable que tanto el empleo de la granulación como el estrés mecánico y químico que contempla dicho proceso de granulación afecten negativamente la estabilidad del componente de folato.

La solución que encontraron los presentes inventores fue la de incorporar el componente de folato de forma extra-granular (tal como se explica en el ejemplo 5 de la presente solicitud de patente). Esta solución no es obvia, ya que, con el fin de garantizar la efectividad del proceso, el componente de folato se agrega al granulador al final del proceso de granulación húmeda, mientras que el lecho fluido se mantiene para que el estrés mecánico y químico siga presente en esta etapa final de la formulación, por consiguiente, la solución aportada por los presentes inventores, mediante la cual se obtiene una liberación rápida de la drospirenona y al mismo tiempo se mantiene la estabilidad del componente de folato, no se deriva de manera evidente a partir de las enseñanzas de D1 y D2.

En este sentido, cito el Manual Andino de Patentes, que establece que resultados y mejoras sorprendentes constituyen indicios de no obviedad, de tal manera que propiedades ventajosas constituyen indicios aceptables de nivel inventivo³.

Así las cosas, es evidente que una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas del arte previo citado, no habría encontrado enseñanza o motivación alguna que lo llevara a derivar de manera evidente las formas de dosificación unitaria reivindicadas, y mucho menos lo llevaría a esperar, con alguna expectativa de éxito, que éstas pudieran generar una liberación rápida de la drospirenona, manteniendo al mismo tiempo la estabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico, por lo tanto las formas de dosificación unitaria de la presente invención, revisten nivel inventivo.

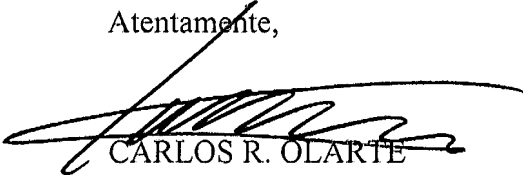
³ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina. 2004. Sección 4.6.1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

5. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su primer 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.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo 1: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

Anexo 2. Informe LY76

Anexo 3: Ficha técnica del Ibuprofeno

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Primer Examen de Fondo)

1. Una forma de dosificación unitaria, oral y sólida **caracterizada** porque comprende:
 - i) una sal, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico; y
 - ii) gránulos que comprenden drospirenona, etinilestradiol y celulosa microcristalina.
2. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque la sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico es la sal de calcio.
3. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada** porque la sal de calcio del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico se encuentra en forma cristalina.
4. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque la dosis unitaria oral y sólida está en forma de comprimido, cápsula o sachet.
5. La forma de dosificación de acuerdo con cual-quiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque comprende entre 2 y 4 mg de drospirenona.
6. La forma de dosificación de acuerdo con cual-quiera de las reivindicaciones precedentes, **caracterizada** porque comprende entre 0,01 y 0,05 mg de etinilestradiol.
7. Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación unitaria, oral y sólida, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado** porque comprende los pasos de:
 - (i) someter la drospirenona, el etinilestradiol y la celulosa microcristalina a un proceso de granulación,
 - (ii) mezclar una sal, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, del ácido 5-metil-6(S)-tetrahidrofólico con los gránulos formados en el paso (i), y

(iii) formular los gránulos obtenidos en el paso ii) en formas de dosificación unitarias, orales y sólidas.

8. Una preparación farmacéutica o conjunto de elementos, **caracterizada** porque consiste esencialmente de 21, 22, 23 ó 24 unidades de dosificación orales y sólidas tal como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, envasadas en forma separada y extraíbles en forma individual y colocadas en una unidad de envase y 7, 6, 5 ó 4 unidades de dosificación orales y sólidas, envasadas en forma separada, extraíbles en forma individual y colocadas en una unidad de envase, que contienen una sal, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico como único principio activo.

Traducción de las páginas 1 y 2 del informe (working report) No. LY76 llevado a cabo por Schering en febrero 1997 (documento D99)

ANEXO 1

SCHERING

Informe No. LY76

Drospirenona, ZK 30 595

Página: 1

Total: 16 páginas

Estrictamente confidencial

Fecha: 20 de febrero de 1997

La solubilidad de la drospirenona, ZK 30 595, en agua y buffers (o soluciones reguladoras) acuosos de pH 5, 7 y 9

Fisicoquímica general

Fisicoquímica general

Fisicoquímica general

Compilado por

Director de estudio

Aprobado por

S. Erb

Dr. G. Winter

Dr. P.W.Schneider

Segmento

FK

Estudio no.

1286 (APC)

ZK no.

30 595

Nombre genérico

Drospirenona

Finalidad del estudio

Como parte del programa para determinar las características físicas y químicas de la drospirenona, se determinará la solubilidad en agua y en buffers acuosos de pH 5, 7 y 9.



Resumen del informe

Se determinaron las siguientes solubilidades de la drospirenona a 20°C en agua y en buffers acuosos de pH 5, 7 y 9 empleando un método de matraz modificado:

Valor de pH	S ₂₀ ± 95% intervalo de confianza [g/l]	Término descriptivo*
5.0	$8.30 \times 10^{-3} \pm 0.19 \times 10^{-3}$	insoluble
6.4 (agua)	$9.41 \times 10^{-3} \pm 0.21 \times 10^{-3}$	insoluble
7.0	$7.93 \times 10^{-3} \pm 0.15 \times 10^{-3}$	insoluble
9.0	$9.21 \times 10^{-3} \pm 0.42 \times 10^{-3}$	insoluble

* Término descriptivo conforme a DAB 10 y USP 23

Se comparó la forma sólida del material de partida y de los residuos insolubles por difracción de rayos X en polvo. No se observaron modificaciones en la forma sólida del residuo insoluble con respecto a la forma sólida del material de partida, batch 14056267 en agua y en buffers acuosos.

ANEXO 2 //

Drugs by Name	Drugs by Condition	Drugs by Category	Most Searched	Ratings/Reviews	Actives	Rx Q&A	Adverse Events
---------------	--------------------	-------------------	---------------	-----------------	---------	--------	----------------

Active ingredient: Ibuprofen - Chemistry and Biological Activity

Ibuprofen

Chemistry and Biological Activity

Brands, Medical Use,
Clinical Data

Chemical Formula

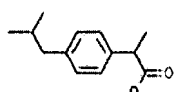
Chemistry and
Biological Activity

C₁₃H₁₈O₂

Chemical Name

2-[4-(2-methylpropyl)phenyl]propanoic acid

Chemical Structure



**Har du
lige set
noget,
du ikke
kan leve
uden?**

Lån let op til 50.000,-
og forkæl dig selv
her og nu!



Molecular Weight

206.281 g/mol

Physical State

Solid

Melting Point

75 - 77 °C

Water Solubility

0.049 mg/ml

Isoelectric Point

4.91

Organisms Affected

Humans and other mammals

Phase 1 Metabolising Enzyme (1-st Step of Metabolism)

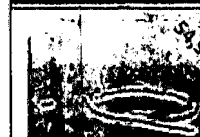
CYP2C9

Primary Drug Target

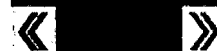
Name	COX-1
Gene Name	PTGS1
Synonyms	Prostaglandin G/H synthase 1 precursor; EC 1.14.99.1; Cyclooxygenase-1; COX-1; Prostaglandin-endoperoxide synthase 1; Prostaglandin H2 synthase 1; PGH synthase 1; PGHS-1; PHS 1
Specific Function	May play an important role in regulating or promoting cell proliferation in some normal and neoplastically transformed cells
Pathway	map00590 Prostaglandin and leukotriene metabolism
Reaction	arachidonate + AH2 + 2 O2 = prostaglandin H2 + A + H2O

SILVAN

silvan.dk



Trækfjeder
plast



BESTIL NU

