



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN 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

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 5220, notificada por edicto desfijado el 01 de abril de 2013.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 8 reivindicaciones (capítulo radicado el 03 de enero de 2013, en respuesta al primer examen de fondo emitido el 28 de agosto de 2012).

Según la Resolución No. 5220, el Despacho niega la patente para las Reivindicaciones 1 a 8 por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las 8 reivindicaciones que componen el Capítulo Reivindicatorio radicado el 03 de enero de 2013.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de las Reivindicaciones 1 a 8 de la solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 La SIC insiste en 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.

La SIC argumenta una vez más que la forma de dosificación reclamada en la presente solicitud no tiene nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “ *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*”.

La Resolución aquí recurrida presenta la siguiente tabla comparando las características esenciales de la forma de dosificación reivindicada en la presente solicitud y lo divulgado por los documentos D1 y D2.

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

SOLICITUD	D1	D2
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	Kit que comprende formas de dosificación unitaria y oral que contienen: uno o mas esteroides seleccionados de estrógenos y progestágenos, uno o mas componentes tetrahidrofolato y vitamina B12 (Pág. 1) Ejemplos de comprende formas de dosificación unitaria y oral incluyen cápsulas y tabletas (Pág. 6) Ejemplos de estrógenos incluyen etinilestradiol (Pág. 5) Ejemplos de progestágenos incluyen drospirenona (Pág. 5) Ejemplos de componentes tetrahidrofolato incluyen sales del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico (Pág. 4)	Uso de celulosa microcristalina como diluyente en granulación y efecto de la granulación en la biodisponibilidad de un fármaco

La SIC señala que D1 divulga una forma de dosificación unitaria que comprende uno o más esteroides seleccionados de estrógenos y progestágenos, uno o más componentes tetrahidrofolato y vitamina B12 (páginas 1 a 6).

El despacho argumenta que la diferencia entre la invención, definida en la Reivindicación 1 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, la SIC menciona que D2 divulga el uso de celulosa microcristalina como diluyente en procesos de granulación (páginas 204-209, 414, 539 y 540) y el efecto del proceso de granulación en la biodisponibilidad de un fármaco (páginas 535 a 542) 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 los fármacos etinilestradiol y drospirenona sugeridos en D1 con el fin de aumentar su perfil de liberación, porque es conocido en el estado de la técnica, la capacidad de la celulosa microcristalina como diluyente así como el efecto del proceso de granulación para aumentar el perfil de disolución, por lo cual la presente invención se considera obvia.

3.2. De manera muy respetuosa, difiero del análisis presentado por la SIC y me permito puntualizar los siguientes argumentos que demuestran el nivel inventivo de la presente invención:

En primer lugar, si bien D1 se puede considerar como el arte previo más cercano a la invención ya que, en términos generales, divulga una combinación de un progestágeno, un estrógeno y un componente de ácido fólico, D1 no divulga específicamente la mezcla de una sal del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico con gránulos que comprenden etinilestradiol, drospirenona y celulosa microcristalina. De hecho, considerando que en D1 se describen 7 folatos diferentes, 9 estrógenos diferentes y más de 50 progestágenos diferentes, existen en D1 más de $7 \times 9 \times 50 = 3150$ selecciones posibles entre estas tres categorías de principios activos.

Si asumimos que la persona medianamente versada en la materia logra seleccionar la combinación específica de drospirenona, etinilestradiol y 5-metil-(6S)-tetrahidrofolato (5-metil-(6S)-THFA) de entre más de 3000 posibilidades disponibles en D1, el desafío que debe afrontar a continuación es el de proporcionar una liberación rápida de la drospirenona y simultáneamente mantener la estabilidad del tetrahidrofolato.

Ahora bien, por más que el documento D2 enseñe, de manera general, que la celulosa microcristalina puede ser empleada en combinación con la granulación húmeda con el fin de obtener una liberación rápida de fármacos poco solubles, es preciso destacar que ese despacho saca conclusiones apresuradas, pues no tuvo en cuenta la secuencia de eventos que condujeron al presente invento.

Tal y como lo expone la SIC en la resolución aquí incurrida, uno de los problemas a resolver con la presente invención es “cómo modificar la composición conocida en D1 para aumentar la estabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico y el perfil de liberación de la drospirenona”. Como bien se explicó en respuesta a las oposiciones presentadas por Gynopharm S.A.S., Lafrancol y Tecnoquímicas S.A., en principio, una persona medianamente versada en la materia no habría considerado someter a la formulación de la presente invención a una granulación húmeda debido a la poca estabilidad del 5-metil-(6S)-THFA.

Este fue precisamente el motivo por el cual los presentes inventores emplearon la compresión directa en sus primeros intentos de formular una forma de dosificación que proporcione una liberación rápida de drospirenona. Sin embargo, y tal como se ilustra en los ejemplos 1 a 4 de la presente solicitud, estas formulaciones elaboradas por compresión directa **no** exhibieron una liberación lo suficientemente rápida.

En respuesta al examen de fondo, señalé que el texto “Farmacia Remington”² proporciona datos que demuestran que al pasar de una compresión directa a una granulación, se espera que se produzca una disminución en la velocidad de liberación (véase la página 549, Figura 31-9, Edición 18). De hecho, esto también lo corroboran Lieberman y colaboradores³ en relación con la celulosa microcristalina (citado por la SIC, véase el párrafo de la página 175 que se refiere al producto Avicel®) cuando manifiestan: *“cuando se granula en húmedo, se seca y se comprime, ésta celulosa microcristalina no se desintegra tan fácilmente como cuando se la utiliza en seco”*.

Dado que en la compresión directa la celulosa microcristalina no está húmeda, se puede concluir que el arte previo citado **no** sugiere el uso de celulosa microcristalina y granulación húmeda en el evento en que, como en este caso, la compresión directa no es efectiva para proporcionar una liberación rápida. Por el contrario, tanto Remington como Lieberman argumentan en contra de tal uso.

Una vez superado el prejuicio mencionado anteriormente, los inventores se encontraron con el prejuicio adicional de que el ácido tetrahidrofólico era supuestamente inestable en las condiciones de una granulación húmeda. Si bien podría resultar conveniente agregar el ácido THF en una etapa del proceso de granulación en la cual las condiciones extremas de humedad y estrés mecánico no estuvieran presentes (por ejemplo, después de aislar y secar los gránulos), éste no es el caso de las formas de dosificación de la presente invención.

De acuerdo a la presente invención, para mantener una eficiencia razonable durante todo el proceso de granulación, el ácido tetrahidrofólico debe ser aspirado dentro del granulador al final del proceso y mezclado con los gránulos mientras se mantiene el lecho fluido (véase el proceso de granulación del Ejemplo 5). Por consiguiente, contrario a lo señalado por la SIC, el ácido tetrahidrofólico es sometido al estrés químico (humedad) y mecánico presente en el lecho fluido

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

³ Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets volumen 1 página 175.

del granulador, y de manera sorprendente mantiene su estabilidad en la formulación, lo cual de ninguna manera se podía prever a partir del arte previo citado.

Los dos problemas que resuelve la presente invención, es decir, lograr una liberación rápida de la drospirenona y mantener simultáneamente la estabilidad del ácido 5-metil-(6S)-tetrahidrofólico) de ninguna manera se pueden resolver en forma aislada, pues es de esperar que al acudir a la granulación para resolver el problema de la liberación rápida se afectaría directamente la estabilidad del ácido tetrahidrofólico. Por lo tanto, la solución que proponen los inventores a los dos problemas planteados, habría sido percibida como “incompatible”, es decir, no habría tenido ninguna expectativa razonable de éxito.

En base a lo anterior, es evidente que la solución propuesta por la presente invención a los problemas planteados en la presente solicitud de patente, no se deriva de manera obvia del arte previo citado y por lo tanto, el objeto reivindicado reviste nivel inventivo.

Si la SIC insiste en su posición de mantener su afirmación en cuanto a que las formas de dosificación reclamadas en las Reivindicaciones 1 a 8 se derivan de manera evidente del arte previo citado, **solicito respetuosamente** que indique específicamente los apartes de D1 y/o D2 que motiven a la persona medianamente versada en la materia a obtener la presente invención.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos y cuestionamientos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



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