

PATENTE DE INVENCION QUÍMICO FARMACEÚTICA

Resolución de rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039.

Solicitud de patente. Falta de Nivel Inventivo, vulneración del artículo 35 de la Ley 19.039.
Solicitud N° 0098-2001
Título: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA A BASE DE DROSPIRENONA Y SU USO PARA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL Y/O COMPOSICIÓN FARMACEUTICA ORAL QUE CONTIENE UN ESTROGENO Y ENTRE 0,25 MG A 10 MG DE DROSPIRENONA MICRONIZADA. UNIDAD DE DOSIFICACION ORAL QUE COMPRENDE LA COMPOSICIÓN. Y PREPARACION FARMACEUTICA QUE CONSISTE EN UN NUMERO DE UNIDADES DE DOSIFICACION ORAL, UTIL PARA EL REEMPLAZO HORMONAL.
Análisis de Nivel Inventivo

La sociedad BAYER SCHERING PHARMA AKTIENESELLSCHAFT, presentó la solicitud de patente que se refiere a disponer de una composición farmacéutica oral que comprende DROSPIRENONA + ESTROGENO que supere los problemas de velocidad de disolución del principio activo, mejorando su biodisponibilidad, invocando prioridad EP 002001183-2 de 18 de enero del año 2000.

En la memoria descriptiva el peticionario señala que el área farmacéutica a la que se aplica es la terapia de reemplazo para atender los efectos de la menopausia, donde se producen en la mujer una serie de desequilibrios hormonales que afectan su salud física y mental, razón por la cual la ciencia médica ha avanzado hacia terapias de reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida en este periodo.

La Terapia de Reemplazo de Hormonas (HRT) tiene como objetivo mejorar la calidad de vida restaurando los niveles de las hormonas esteroides sexuales, para lo cual actúan restaurando los niveles de hormona esteroides sexuales en mujeres natural o prematuramente pre-menopausicas, menopausicas o post-menopausicas. La forma de actuar puede ser: a.- monoterapia (terapia no-opuesta) que corresponde al tratamiento de sustitución que incluye únicamente el uso de estrógenos, que tiene como factor de riesgo la hiperplasia o cáncer endometrial. Y, b.- La terapia de combinación (terapia opuesta) que es una forma de tratamiento donde se agrega un progestágeno, para proteger el endometrio de la hiperplasia, donde se ha advertido que el uso de drospirenona (sintético) como progestágeno es destacablemente efectiva.

La invención se refiere precisamente a una terapia de combinación, con una composición farmacéutica que comprende un estrógeno, o derivado natural o sintético del mismo, en cantidades suficientes para tratar los niveles deficientes de estrógeno, y como un segundo principio activo la drospirenona, en cantidades suficientes para proteger el endometrio de los efectos adversos del estrógeno, junto con excipientes o portadores farmacéuticos aceptables. La composición se define como adecuada para la terapia de sustitución hormonal independiente de la causa de la misma y de la etapa en que se encuentre la paciente.

Según lo señalado en la memoria descriptiva, la composición acelera la mitigación de todos los efectos derivados de la deficiencia de estrógeno, tanto en sus aspectos físicos que incluye amenaza hasta de la vida hasta los efectos psicológicos. Su uso incluye la mitigación de los efectos transitorios y permanentes de la baja hormonal.

Desde los antecedentes existentes en la memoria descriptiva se determina que el problema técnico es proporcionar una composición farmacéutica que comprende como primer principio activo un estrógeno, y como segundo principio activo drospirenona en forma micronizada de manera de asegurar una buena biodisponibilidad, debido a que se promueve una rápida disolución del mismo.

Por otra parte, los antecedentes previos que declara el solicitante son: que la drospirenona es conocida a partir de la DE 26 52 761 en la cual se describe su uso como un diurético; que la actividad del tipo géstageno y su utilidad como agente anticonceptivo esta descrita en la DE 30 22 337; que el uso y rol progestógeno en formas opuestas de terapia de reemplazo de hormonas ha sido estudiado por la comunidad científica (Lobo R.A., 1992; Sobel N.B., 1994), como lo han sido regímenes que comprenden estrógenos y progestágenos (Corson S.L., 1993; Jones K.P., 1992); que el uso de una preparación con al menos un progestágeno y al menos un estrógeno para terapia de sustitución y anticoncepción oral esta descrito en la PCT/EP94/02997.

De esta forma la patente se presenta como una composición farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende: i) un estrógeno seleccionado del grupo formado por estradiol, sulfamatos de estradiol, valerato de estradiol, benzoato de estradiol, estrona, estriol, succinato de estriol, estrógenos conjugados y mezclas de los mismos; ii) drospirenona en una cantidad entre 0,25 y 10 mg; y iii) un excipiente o soporte farmacéuticamente aceptable, en donde dicha drospirenona se encuentra en forma micronizada.

En la resolución de INAPI que se pronuncia sobre el patentamiento se señala que, si bien la solicitud cumple con el requisito de novedad, sin embargo, no cumple con el requisito de nivel inventivo conforme el art. 35 de la Ley N° 19.039. En relación a esto último, la resolución señala que los documentos más cercanos a la invención son D1 (WO9507081), D3 (US5583129) y D4 (US5824667), los cuales divulgan composiciones que comprenden drospirenona y un estrógeno, las mismas de la composición reivindicada. Por su parte, el problema técnico de la solicitud, es mejorar la biodisponibilidad de composiciones que comprendan drospirenona, proponiendo como solución la composición descrita en la cláusula principal. Agrega, que de los documentos D21 (Fotherby; 1996) y D22 (Chaumeil, J.C.; 1998) se conoce la técnica de micronización de estradiol y progestinas para mejorar sus velocidades de disolución.

Indica el fallo que el solicitante al contestar señala que es un error mencionar “velocidad de disolución” como parte del problema técnico, ya que lo que busca la solicitud es mejorar la biodisponibilidad oral de drospirenona (DRSP) por medio de su micronización, lo cual produce una disolución más rápida. Lo anterior, por cuanto un técnico en la materia, sabría la labilidad en medio ácido de DRSP y que al estar micronizada, se disolvería más rápidamente que si no lo estuviera y, por lo tanto, la cantidad disuelta en el estómago sería mayor, aumentando su degradación y disminuyendo su biodisponibilidad.

La resolución sostiene que, considerando los argumentos expuestos por el solicitante, la liberación de DRSP a partir de la forma farmacéutica oral que la porta, depende tanto de las características de los excipientes que la conforman, como también de la velocidad de disolución del principio activo en el medio al cual se enfrenta. Aseverar, indica, que la DRSP micronizada se degradaría en mayor cantidad que la no micronizada dada su exposición más temprana al medio ácido, es una conclusión especulativa a partir de las enseñanzas del estado del arte, ya que, si bien la micronización de DRSP permite una mejora en la velocidad de disolución, existen una serie de factores que se encuentran involucrados en los procesos de absorción y biodisponibilidad.

Así, la biodisponibilidad de un fármaco depende no sólo de sus características fisicoquímicas, sino que también del tipo de forma farmacéutica en la que se administra. En el caso de la DRSP, una persona versada en la materia no deduciría que al micronizarla se produciría una mayor disolución en el estómago, ya que es ampliamente conocido el uso de recubrimientos para evitar la liberación del principio activo en dicho ambiente. Por el contrario, sabiendo que la micronización se

relaciona con el proceso de disolución del fármaco, formulando la DRSP adecuadamente es posible lograr su liberación en el sitio de absorción deseado y esperar un aumento en la velocidad de disolución para su posterior absorción. Por lo tanto, considerando la dificultad de DRSP para disolverse en medios acuosos, se esperaría que, mejorando dicha etapa, el proceso de absorción y de biodisponibilidad se verían aumentados. Termina la resolución señalando que a la luz de cualquiera de los documentos D1, D3 ó D4 combinados cada uno con las enseñanzas descritas en D21 o D22, un experto en la materia estaría motivado a solucionar el problema técnico planteado y esperar el efecto técnico deseado. Por consiguiente, la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 35 de la Ley.

En contra de esta resolución se alza la peticionaria, quien señala en su recurso de apelación que la solicitud cumple con los requisitos legales para obtener protección como patente. El solicitante indica que la drospirenona es lábil en medio ácido, se isomeriza a su forma inactiva en las condiciones que predominan en el estómago, por lo que no sería obvio emplear la drospirenona, que es un fármaco sensible al ácido, en una tableta de liberación inmediata mediante el uso de drospirenona en forma micronizada, a partir de la cual la drospirenona sensible al ácido se libera rápidamente en el fluido ácido del estómago. La altura inventiva de la solicitud estaría basada en el hecho de que, a pesar de la sensibilidad de la drospirenona en medio ácido, fue posible formular este fármaco en la forma de una tableta de liberación inmediata, (proporcionando la drospirenona en forma micronizada) logrando así de manera sorprendente, un incremento en su biodisponibilidad oral.

El apelante señala en su escrito que INAPI y los técnicos que analizaron la solicitud hacen una errada evaluación del problema técnico, al dar por hecho que una mayor velocidad de disolución del fármaco, provoca necesariamente una mejor biodisponibilidad oral, lo que no es así. Esta hipótesis se aplica a los medicamentos estables en medios ácidos que se describen en D21 y D22, sin embargo, en el caso de los compuestos sensibles al ácido como la DROSPIREDONA esto no es una regla. Los libros de texto informan que no es deseable una rápida disolución de los medicamentos que no son estables en las condiciones ácidas que imperan en el estómago, pues esta situación conduce a una disminución de la biodisponibilidad. Por ello es un error mencionar la velocidad de disolución como el efecto técnico que se desea lograr. El problema que se busca resolver es mejorar la biodisponibilidad del compuesto, lo que se logra con la forma micronizada, lo cual por supuesto produce una disolución más rápida.

De este modo, señala: ¿Que habría esperado un experto en el arte (año 2000) ?, no una mayor biodisponibilidad, debido a que la DROSPIREDONA, se isometiza a su forma inactiva en un medio ácido tal como se dice en la memoria descriptiva. La DROSPIRENONA se inventó en la década del 70 y se patentó en 1978. Sin embargo, se descubrió que se trataba de un compuesto escasamente soluble en agua e inestable en un medio ácido ya que se transformaba en un isómero terapéuticamente inactivo.

Por consiguiente, las composiciones orales que incluyen la DRSP son problemáticas en lo que se refiere a mejorar su biodisponibilidad. De esta forma la información disponible en la época a la que se remonta la patente habría disuadido al experto a incorporar la DRSP en una fórmula oral de liberación inmediata tal como ocurre con la micronización. El técnico habría esperado que al disolverse rápidamente el compuesto entrara en contacto con el medio ácido y perdiera sus facultades.

De este modo la solución a la baja disponibilidad de drospirenona, empleándola micronizada no habría sido obvia, toda vez que era conocida la baja disponibilidad en medio ácido. No obstante, y en contra de las expectativas del técnico los presentes inventores descubrieron, que la biodisponibilidad de la drospirenona aumenta cuando es suministrada vía oral en una forma micronizada.

Los experimentos muestran el resultado de la experimentación las 14 mujeres menopáusicas, fueron sometidas por 7 días a una administración simple de una tableta micronizada y una tableta no micronizada, ambas que contenían 3 mg de drospiredona. los resultados son sorprendentes ya que funciona de forma diferente a como habría sugerido el estado del arte. la biodisponibilidad en el plasma sanguíneo fue mayor en las que usaron drospiredona micronizada. la cantidad de compuesto disponible en la sangre con la fórmula no micronizada fue el 70% de la drospirenona disponible con la forma micronizada.

En segunda instancia, luego de la vista de la causa la sala respectiva estimó necesario recibir la opinión de un nuevo experto, labor para la cual fue designada la Sra. Vanessa Ziebrecht Rabaglio, de profesión Químico Farmacéutico.

En su informe la profesional señala que el documento D1 (WO9507081) que es uno de los citados para el rechazo, reivindica una preparación para la terapia de sustitución y para la anticoncepción oral que comprende al menos un progestógeno y al menos un estrógeno, en el que la dosis de estrógeno varía con una periodicidad tal que se evita sustancialmente la pérdida de sangre. En esta composición el

progestágeno comprende progesterona 300 - 900 mg/día; acetato de noretisterona 0,2 - 5 mg/día; acetato de medroxiprogesterona 1-5 mg/día; d - norgestrel 30 - 150 µgr/día; desogestrel 30 - 150 µgr/día; norgestimato 30 - 150 µgr/día; acetato de ciproterona 0,2 - 2 mg/día, gestodeno 10 - 150 µg/día; 3-cetodesogestrel 10 - 150 µg/día; drospirenona 0,2 - 3,0 mg/día o combinaciones de los mismos. Los estrógenos pueden ser etinilestriadol, estradiol, estradiol valeriato, estrógenos conjugados y estriol.

Por su parte el documento D3 (US5583129) describe una composición que busca compensar irregularidades hormonales en la fase de transición de la pre menopausia y debe ayudar a aliviar los trastornos debidos a la reorganización hormonal del organismo femenino en esta fase. Al mismo tiempo una composición de este tipo garantiza a una mujer pre menopáusica la protección contraceptiva que es necesaria todavía en esta edad. El documento de patente busca encontrar una formulación combinada monofásica mejorada para una mujer fértil, que todavía no se encuentre en la pre menopausia, la cual contenga en cada unidad de dosificación individual un estrógeno y un gestágeno, con un contenido lo más bajo que sea posible de estrógeno en cada unidad individual de dosificación, pero también con un bajo contenido de hormonas totales por ciclo de administración. Se encontró que se puede conseguir una pronunciada supresión ovárica sin frecuentes maduraciones de folículos con una baja dosificación diaria de estrógenos, una baja cantidad total de estrógenos así como una baja cantidad total de hormonas por ciclo de administración, mediante la utilización de una composición oral que comprende un estrógeno seleccionado entre estrógeno seleccionado entre etinil-estradiol, 17β-estradiol, estriadol valerato y un gestágeno seleccionado entre gestodeno, levonorgestrel, acetato de ciproterona o drospirenona (0,5-5 mg por día).

El documento D4 (US5824667) corresponde a una continuación de la solicitud de patente de invención US 55823129 (D3) y describe un producto de combinación para la anticoncepción oral que comprende 23 o 24 dosis unitarias donde cada una contiene un estrógeno seleccionado de 17 beta-estradiol (>2,0 a 6,0 mg) y etinilestriadol (0,020 mg); y un gestágeno seleccionado de drospirenona (0,25 a 0,30 mg) y acetato de ciproterona (0,1 a 0,2 mg), seguido de 5 ó 4 días sin píldora o de píldora de azúcar.

El perito señala que la característica especial que posee la invención presentada a patentamiento, respecto del estado del arte conocido y de las patentes previas que posea o haya solicitado en el extranjero, sería que la composición farmacéutica oral de autos comprende un estrógeno seleccionado entre los definidos, 0,25 a 10 mg de drospirenona, y excipientes farmacéuticamente aceptables, **donde la drospirenona se encuentra en forma micronizada.**

De este modo, los documentos D1 (WO9507081), D3 (US5583129) y D4 (US5824667), divulgan composiciones que comprenden DRSP y un estrógeno, sin embargo, no se divulga que la composición es micronizada y/o que sea de liberación inmediata o no.

Al efecto, señala, la micronización es el proceso físico por el cual se reduce significativamente el tamaño medio de partículas de sólidos, representando una de las más importantes operaciones básicas en la tecnología farmacéutica, la cual implica un aumento de la superficie del sólido, donde el tamaño de las partículas contribuye a la homogeneidad y al efecto óptimo del fármaco. Muchos principios activos y excipientes deben ser micronizados para poder lograr un producto final con calidad, que asegure su efecto terapéutico y sus propiedades biofarmacéuticas.

Los documentos citados como D21 y D22 describen la micronización como herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral en hormonas esteroideas estables en medio ácido, tales como por ejemplo progesterona, espironolactona, estradiol. El documento citado como D21 describe que la biodisponibilidad de esteroides sexuales usados en anticonceptivos orales y terapias de reemplazo hormonal orales es aumentada al administrarlos en forma micronizada; y que la micronización de fármacos poco solubles conduce a una velocidad de disolución incrementada, lo cual permitió que el estradiol micronizado fuera rápidamente absorbido. Asimismo, discute el caso de ciertas progestinas, como la progesterona y hormonas sintéticas noretisterona, levonorgestrel, desogestrel, gestodeno, norgestimato y acetato de medroxiprogesterona, donde la drospirenona no se encuentra divulgada en dicho documento.

El documento citado como D22 señala que la micronización de los fármacos poco solubles en agua, corresponde a un método para mejorar su biodisponibilidad, lo cual fue aplicado a fármacos como progestinas y espironolactona, indicando que para cada fármaco la micronización mejora la absorción oral, y consecuentemente la biodisponibilidad y eficacia clínica, donde la drospirenona no se encuentra divulgada en dicho documento.

De este modo, para la experta designada, conforme al estado del arte, si podría considerarse el uso de la drospirenona micronizada a pesar de que, en un ambiente ácido, como el estómago, la drospirenona se isomeriza a una forma inactiva, teniendo presente que existen numerosos productos sólidos de dosificación farmacéutica que se producen con recubrimientos. Donde el recubrimiento puede realizar una serie de funciones; tales como proteger la tableta (o los contenidos) de los ácidos gástricos, proteger el interior del estómago frente a los medicamentos agresivos, como la aspirina entérica, retardar la liberación del medicamento, ayudar a mantener la forma de la tableta, entre otras. En este contexto, lo ideal sería que

la tableta libere el producto gradualmente y que el medicamento siga disponible para su digestión después de atravesar el estómago; siendo posible formular el recubrimiento especialmente para regular la velocidad de disolución de la tableta y en que parte del cuerpo se necesita se absorban los principios activos después de su ingesta.

El recubrimiento de las tabletas se puede llevar a cabo en una atmósfera controlada en el interior de un tambor giratorio perforado, donde se expone cada superficie de una tableta a una cantidad uniforme de recubrimiento líquido rociado o depositado, el cual posteriormente se seca sobre las tabletas.

Por otra parte, de las enseñanzas del arte previo se tiene que distintos factores en la formulación de una composición farmacéutica están involucrados en los procesos de biodisponibilidad, ya sean propios de los principios activos o de la forma farmacéutica que se desee preparar con determinadas características de liberación, como por ejemplo para la liberación inmediata, la liberación retardada (entérica) o la liberación sostenida, existiendo tecnologías de recubrimiento para tabletas ya sea para mejorar, proteger y/o modificar la funcionalidad de un producto, por lo que es posible lograr la liberación de un principio activo en un sitio de absorción determinado.

En el presente caso, teniendo por una parte en consideración que la micronización se relaciona con el proceso de disolución del fármaco y por otra parte que la drospirenona se isomeriza en medio ácido, se puede formular una composición farmacéutica utilizando los excipientes y tecnologías adecuadas que permitan por una parte lograr su liberación en el lugar de absorción deseado, y por otra parte aumentar la velocidad de disolución por medio de la micronización mejorando la biodisponibilidad.

De este modo, para la perito considerando los puntos anteriores, en conjunto con el hecho que la diferencia de la composición farmacéutica de la presente invención respecto de D1, D3 y D4 es que la drospirenona se encuentra en forma micronizada; que no hay antecedentes o estudios comparativos respecto de los efectos de la composición farmacéutica presentada a registro y el estado del arte previo; que existen formulaciones adecuadas que permitirían lograr su liberación en el sitio de absorción deseado (teniendo presente la sensibilidad de la drospirenona en medio ácido y que en dichas condiciones se isomeriza a su forma inactiva); y teniendo en consideración que los documentos D21 y D22 describen la micronización como una herramienta para mejorar la biodisponibilidad oral en hormonas esteroideas estables en medio ácido, lo cual permitiría aumentar la biodisponibilidad de un principio activo que se encuentre en el sitio de absorción deseado; un experto en la materia estaría motivado a solucionar el problema técnico planteado y esperar el efecto técnico

deseado, en su opinión la solicitud no cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 35 de la Ley 19.039.

Los sentenciadores de segunda instancia, por resolución de fecha trece de julio del año dos mil diecisiete, dictaminan que no obstante lo señalado por el apelante, para la perito de esta instancia un técnico en la materia, conforme al estado del arte, si podría considerar el uso de la drospirenona micronizada, a pesar de que, en un ambiente ácido, como el estómago, la drospirenona se isomeriza a una forma inactiva, teniendo presente que existen numerosos productos sólidos de dosificación farmacéutica que se reproducen con recubrimientos que protegen la tableta o los contenidos de los ácidos gástricos o protegen el interior del estómago frente a los medicamentos agresivos o retardan la liberación del medicamento. Agrega, que el excipiente llamado hipromelosa o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se utiliza en la preparación de formas farmacéuticas orales y tópicas y en preparados orales, entre otros, como recubrimiento entérico y que las propiedades de desintegración de biopolímeros de hipromelosa (HPMC) afectan directamente el perfil de liberación y la biodisponibilidad de los principios activos. Añade, que las formulaciones descritas en la memoria descriptiva de la solicitud de autos, en el modo de preparación, así como en la descripción de las tabletas, se utilizan determinadas cantidades de hidroxipropilmetilcelulosa, por lo que los excipientes utilizados en el núcleo de las tabletas, utilizan, entre otros, recubrimientos entéricos, de ahí entonces la falta de nivel inventivo de la solicitud.

Además, señalan los sentenciadores el hecho de que los ensayos comparativos que adjunta el solicitante, no hay antecedentes o estudios comparativos en el expediente respecto de los efectos de la composición farmacéutica presentada a registro y el estado del arte previo y, por otra parte, los ensayos comparativos no son realizados utilizando composiciones farmacéuticas como las reivindicadas en el pliego, lo que se suma a que de la definición de las características de la composición reivindicada no se especifica que la composición sea de liberación inmediata.

Finalmente, señalan, el informe pericial de la instancia sostiene que de las enseñanzas del arte previo se tiene que distintos factores en la formulación de una composición farmacéutica están involucrados en los procesos de biodisponibilidad, ya sean propios de los principios activos o de la forma farmacéutica que se desee preparar con determinadas características de liberación, existiendo tecnologías de recubrimiento para tabletas ya sea para mejorar, proteger o modificar la funcionalidad de un producto, por lo que es posible lograr la liberación de un principio activo en un sitio de absorción determinado, por lo que en el caso de autos, se puede formular una composición farmacéutica utilizando los excipientes y tecnologías adecuadas que permitan por una parte lograr su liberación en el lugar de absorción deseado y por otra parte aumentar la velocidad de disolución por

medio de la micronización mejorando la biodisponibilidad, por lo que un experto en la materia, estaría motivado a solucionar el problema técnico planteado y esperar el efecto técnico deseado.

Con estos antecedentes, proceden a desestimar los fundamentos del recurso de apelación interpuesto por el solicitante a fojas 656 y siguientes de autos.

En contra de esta sentencia no se interpuso recurso de casación, quedando la misma ejecutoriada.

ROL TDPI N° 139-2016

VHR- MAQ -AAP

MAF

19-10-2017