

Buenos Aires, 19 de diciembre de 2002

Señor Presidente del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Dr. Mario Roberto Aramburu

S / D

.....en representación
desegún lo acreditado con el
poder que adjunto, con domicilio
en, venimos
a formular observaciones contra la procedencia de la
solicitud de patente **AR 023624 A1, (P00 0104057)**
"COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS" presentada por ASTRAZENECA
A.B., publicada en el Boletín de Patentes 124 de ese
Instituto del 04 de setiembre de 2002.

Fundamento de esta presentación.

De conformidad con el Art. 28, último párrafo de la ley
24.481 y modif.(t.o Dec. 260/96) "cualquier persona" puede
formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de
patente publicada.

Nuestra representada,
viene a fundar las razones por las cuales se considera que la
supuesta invención arriba mencionada no debería ser objeto de
protección en los términos de la legislación vigente en
materia de patentes por carecer de los requisitos de novedad
y altura inventiva.

Falta de novedad y altura inventiva.

Es sabido que las patentes farmacéuticas sólo comienzan a ser
comercializadas varios años después de su solicitud (a veces
hasta 8 ó 10 años), pues antes de introducir un nuevo
producto al mercado deben realizarse los tests preclínicos y
clínicos que comprueben la eficacia del producto y su no
toxicidad.

En este caso, en cambio, el ejercicio de los derechos que
conferiría la solicitud **AR 023624 A1, (P00 0104057)** en el

supuesto caso que ésta fuera concedida, tendría el efecto de extender la protección de un compuesto anteriormente revelado, como lo es el ácido (E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, cuya actividad ya era conocida.

Esto es así, ya que la solicitud en cuestión intentaría reivindicar una composición farmacéutica que contiene el compuesto arriba mencionado como principio activo, junto con otros componentes de uso conocido en la Industria Farmacéutica.

La primera reivindicación de la solicitud que nos ocupa, hace mención a:

- 1- **"Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende ácido E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, o una sal del mismo aceptable para el uso farmacéutico, como el ingrediente activo, y una sal de fosfato tribásico cuyo catión en multivalente".**

Del análisis de la memoria descriptiva se desprende que el compuesto ácido E)-7-[4-(4-fluorofenil)-6-isopropil-2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]-(3R,5S)-3,5-dihidroxihept-6-enoico, es un compuesto conocido que presenta una marcada labilidad frente a valores de pH inferiores a 8.

Tal es así, que el mismo solicitante reconoce en la página 1, párrafo 2, de la solicitud del caso:

*"El agente se describe como un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA reductasa (HMG CoA reductasa) en la **Solicitud de Patente Europea, Publicación N°0521471** y en **Bioorganic and Medicinal Chemistry, (1997), 5(2), 437-444...**"*

Podemos agregar además, que dicho compuesto se encuentra ampliamente descrito en el siguiente documento:

Graul A. et al: *"ZD-4522: Hypolipidemic HMG COA Reductasa Inhibitor"* Drugs of the Future 1999, 24(5), 511-513.

Más adelante, en el párrafo 3 de la página 1 de la memoria descriptiva, de la solicitud que nos ocupa, se señala que: *"Un problema asociado con el agente es que resulta particularmente sensible a la degradación bajo ciertas condiciones. Los mayores productos que se forman a partir de la degradación son la (3R,5S) lactona correspondiente.... y un producto de oxidación (denominado de aquí en adelante "B2")"*.

Es decir que de acuerdo a lo que allí se afirma, el objeto de la pretendida invención es evitar el inconveniente que presenta la sensibilidad del compuesto frente a determinadas

condiciones, que no son otras que su labilidad frente a valores neutros de pH.

El hecho anteriormente señalado, la inestabilidad de ciertas moléculas inhibitoras de HMG CoA reductasa, pertenece al arte previo. La particularidad del tipo de compuestos, como el utilizado en la presente solicitud, es la de poseer una cadena lateral de ácido heptanóico, que se encuentra sustituida en posiciones β, δ por grupos hidroxilo. Este tipo de sustitución sobre la cadena, unido a la presencia de dobles ligaduras, produce un comportamiento extremadamente lábil del compuesto frente a las variaciones de pH, de manera que se podrá favorecer la ciclación de la cadena para dar lactonas o bien se producirá una reacción de oxidación sobre el grupo hidroxilo adyacente al doble enlace carbono-carbono para obtener una cetona. Este hecho es ampliamente conocido por el hombre del oficio, debido a que en libros básicos de Química Orgánica se señala el comportamiento de este tipo de estructuras frente al pH.

Estos conceptos, además, son señalados en varios documentos de patente, es así como el mismo solicitante hace mención a ellos cuando en la pág. 2, párrafo 2, de la memoria consigna:

"Se describen formulaciones farmacéuticas de algunas sales de ácido 7-sustituído-3,5-dihidroxi-6-heptenóico, que son inhibidores de la HMG CoA reductasa, en la Patente del Reino Unido 2 262 229. Estas formulaciones requieren la presencia de un medio alcalino (tal como carbonato o bicarbonato) capaz de impartir un pH de al menos 8 a una solución o dispersión acuosa de la formulación".

En la patente **GB 2262229 A** "Stabilised HMG CoA reductase inhibitor compositions", que reivindica como prioridad un documento del 12/12/1993, se destaca que la fluvastatina sódica es estabilizada frente a la degradación relacionada con bajos valores de pH, mediante la utilización de un medio estabilizante alcalino, capaz de impartirle al menos un pH 8 cuando se encuentra en una solución o dispersión acuosa. Los autores expresan que esta estabilización se logra mediante el agregado de carbonato o bicarbonato sódico o carbonato de calcio al compuesto ácido.

Es de destacar que en la pág 2 del documento anteriormente señalado, se expresa que esta clase de compuestos lábiles, evolucionan ante la disminución del pH hacia formas de lactona o producen reacciones de oxidación. En la pág 3, párrafo 3, señalan que las composiciones a que hacen

referencia comprenden la sustancia activa y un "medio alcalino" capaz de estabilizar la composición impartiendo a la misma un pH adecuado. Más adelante definen el término "medio alcalino", diciendo que se refieren a uno o más sustancias farmacéuticamente aceptables capaces de impartir ese pH. Amplían la explicación diciendo que el "medio alcalino" crea al menos un "micro-pH" de 8 alrededor de las partículas de la composición cuando se adsorbe agua o bien cuando se añade agua en pequeñas cantidades a la composición.

En la pág.4, párrafo 3, se recomiendan las sales que podrían resultar adecuadas para ser utilizadas, por su capacidad de impartir la basicidad requerida al medio, entre ellos se señalan además de las sales inorgánicas de calcio y potasio, como carbonatos y bicarbonatos, a los fosfatos, añadiendo que ellos pueden seleccionarse entre: fosfato de sodio anhidro, fosfato dibásico de calcio o potasio, fosfato tribásico de sodio, etc. A continuación, en la pág.5, párrafo 1, se señala también que resultan de utilidad las sales farmacéuticamente aceptables del ácido fosfórico, como por ejemplo el fosfato tribásico de calcio.

Además, en la solicitud de patente **WO 97/23200** "*Pharmaceutical composition stabilized with a basic agent*" se señala en la pág. 1, párrafo 3 de la memoria descriptiva, que los ácidos 7-sustituídos-3,5-dihidroxi-6-heptenóicos son inestables a pH bajos y requieren un tratamiento especial para formular las preparaciones, esto es asegurar un medio alcalino. En la pág 5, párrafo 1, se da un listado de sustancias que pueden ser adicionadas a la composición, de manera de lograr el medio alcalino requerido, entre ellas se enumeran distintos fosfatos.

En consecuencia, es de destacar que no quedan dudas, luego de todo lo anteriormente señalado, que hoy se intenta proteger como algo novedoso e inventivo, aquello que ya se encontraba ampliamente revelado al momento de la prioridad reivindicada en la solicitud de patente **AR 023624 A1, (P00 0104057).**

Es pues verosímil sostener, como lo hacemos en el presente escrito, que no puede ahora nadie venir a beneficiarse válidamente de una patente sobre una composición farmacéutica que comprende, como ingrediente activo un compuesto conocido junto con una sal inorgánica también conocida, al igual que sus propiedades.

El Art. 4 de la Ley 24.481 dispone que "serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que

sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial"

No hay novedad cuando se ha divulgado el conocimiento reivindicado antes de la fecha de solicitud o su prioridad. La divulgación incluye hacer accesible al público tal conocimiento por cualquier medio "de difusión o información".

Por otra parte, el requisito de actividad inventiva, desarrollado por la jurisprudencia bajo la Ley 111 y expresamente previsto en la actual Ley de Patentes, supone que el invento no debe ser evidente (a la fecha de la solicitud relevante) para una persona normalmente versada en la materia técnica respectiva. Para juzgar la existencia de este requisito, es "sumamente significativo el efecto sorprendente e inesperado del invento" (Poli Iván, "El mérito inventivo en el derecho argentino" en Revista del Derecho Industrial, Año 4, N°10, 1982, p.87).

No obstante, este efecto "sorprendente e inesperado" está totalmente ausente en el caso de la solicitud **AR 023624 A1, (P00 0104057)**. Aún cuando la composición reivindicada no hubiera sido anteriormente descrita en su totalidad, cualquier técnico con conocimientos medios, ya sea de nuestro país o del exterior, puede elegir las sales más adecuadas para lograr, utilizando la información revelada con anterioridad a la fecha de la prioridad invocada, la composición farmacéutica reivindicada.

Por lo tanto, la pretendida invención de la solicitud **AR 023624 A1, (P00 0104057)**, carece de novedad y altura inventiva.

No existe elemento alguno de actividad inventiva en la obtención de una composición farmacéutica que comprende la combinación de un compuesto ácido conocido y una sal farmacéuticamente aceptable de uso común.

Asimismo, tampoco se consignan ejemplos comparativos que muestren que la preparación de la pretendida invención presente alguna ventaja comparativa sobre las composiciones del arte previo, que involucran sales inorgánicas de calcio o sodio. Sólo se consigna en la memoria la comparación realizada con un fosfato dibásico de calcio.

Por lo tanto, nuevamente deberá aquí también concluirse que la reivindicación 1 conjuntamente con sus reivindicaciones subordinadas 2 y 3, no sólo no son novedosas ni inventivas frente al arte previo más cercano, sino que tampoco se encuentran adecuadamente soportadas por la memoria descriptiva.

Por otra parte, con referencia a las cláusulas secundarias, el solicitante no presenta ejemplo alguno acerca del modo como selecciona los rangos y excipientes utilizados.

En particular, podemos destacar que no explica, mediante ejemplos representativos, por qué selecciona en la cláusula 4 la relación especificada entre la sal de fosfato tribásica y el ingrediente activo en el rango 1:80 a 50:1 en peso.

Tampoco fundamenta cómo elige los excipientes revelados en las cláusulas 5 y 6, así como las concentraciones de los mismos revelados en las cláusulas 7 a 12.

Además, en las reivindicaciones 13 a 17 enuncia y reivindica el uso, en la preparación de la composición, de una serie de excipientes sin indicar qué proporciones mantienen entre ellos, esto le confiere una amplitud que no encuentra un soporte adecuado en la memoria.

Finalmente, podemos señalar que la cláusula 18 así como sus subordinadas 19 y 20, no deberían concederse debido a que reivindican el uso de una sal de fosfato tribásico como estabilizador de un compuesto ácido, hecho ampliamente conocido y documentado en la literatura del arte previo, como ya se señaló en párrafos anteriores.

En el caso de la cláusula 21, ésta no debería concederse ya que no existe en la memoria la descripción de un método particular para producir la composición farmacéutica estabilizada que pueda soportarla. Es más, en la pág.6 de la memoria se menciona taxativamente: "La composición farmacéutica de la invención puede prepararse usando técnicas comunes y procesos de fabricación conocidos generalmente en la técnica...". De hecho, la teoría de la preparación de este tipo de composiciones puede encontrarse por ejemplo en **"Remington Farmacia", Tomo 2, 19ª Edición, publicación del año 1995.**

Ya hemos señalado abundantemente, que las pretendidas ventajas reivindicadas por esta solicitud de patente argentina eran conocidas a la fecha de la prioridad invocada, en tanto que la aplicación del conocimiento de un profesional habituado al desarrollo galénico de formulaciones farmacéuticas permite, sin necesidad de experimentación costosa o especial, lograr la composición farmacéutica reivindicada.

En síntesis, lo propuesto no constituye otra cosa que la utilización de etapas conocidas, en las cuales se controlan determinadas variables, tal como se hace habitualmente en la elaboración de este tipo de composiciones farmacéuticas, en la que uno de los componentes presenta labilidad frente a determinadas condiciones. En consecuencia, lo propuesto carece de toda condición de inesperabilidad o de imprevisibilidad que justifique una mínima actividad inventiva.

Por consiguiente, el Señor Examinador deberá rechazar la patentabilidad del objeto de la reivindicación 1 y de todas

y cada una de las reivindicaciones secundarias que se incluyen en la solicitud AR 023624 A1, (P00 01 04057).

Petitorio:

Por todo lo expuesto, solicitamos:

- a) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado.
- b) Se tengan por formuladas las observaciones contra la procedencia de la solicitud **AR 023624 A1, (P00 0104057)** "**COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS**" presentada por ASTRAZENECA A.B., publicada en el Boletín de Patentes 124 de ese Instituto del 04 de setiembre de 2002.
- c) Oportunamente se tengan en cuenta las observaciones formuladas y se rechace la solicitud observada, haciendo reserva desde ya de las acciones legales que correspondan para el caso de concesión de la patente y del caso federal.