

Marzo 2004

**EN EL EXPEDIENTE DE LA SOLICITUD DE PATENTE P990102809 (AR 018670 A1) SE PRESENTA UN LLAMADO DE ATENCIÓN**

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

S / D

----- venimos a formular observaciones contra la procedencia de la solicitud de patente **P990102809 (AR 018670 A1)**, "*Compuesto cristalino (S)-6-Cloro-4-ciclopropiletinil-4-trifluormetil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxacin-2-ona (Efavirenz) en sus formas 1 a 5 y composición farmacéutica que lo contiene*", presentada por **Dupont Pharmaceuticals Company**, publicada en el Boletín de Patentes N° 1952 de ese Instituto del 28 de noviembre de 2001.

#### **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.

Mi 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.

**1) LAS FORMAS CRISTALINAS DE COMPUESTOS YA CONOCIDOS NO SON PATENTABLES DE ACUERDO CON LA LEY DE PATENTES 24.481 (MODIFICADA POR LA LEY 24.572 T.O. 1996 -B.O. 22/3/96-).**

La cuestión de fondo que se plantea es si constituye una "invención" patentable de acuerdo con nuestra Ley de Patentes, el descubrimiento de la simple **forma** o **formas** en que se presenta un producto ya divulgado, las cuales pueden obtenerse mediante técnicas comunes y ampliamente difundidas, y que no exhiben ventaja terapéutica alguna.

En efecto, de acuerdo con la Ley de Patentes 24.481, Art. 6 inc. f), **no** se consideran invenciones a "*la yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su **variación de forma**, de dimensiones o de materiales, salvo que se trate de su combinación o fusión de tal manera que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de las mismas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia*"

Así, aún siendo "nuevas", cualquiera de las "formas cristalinas" no son sino **un tipo de forma resultante de las propiedades físico químicas de un compuesto, las cuales no**

**serían patentables de acuerdo con el artículo de la ley arriba mencionado.**

La Ley permitiría, excepcionalmente, el patentamiento de una "variación de forma" cuando sus cualidades o funciones características "sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia". No obstante, dicho resultado no obvio no existe cuando la nueva forma cristalina no exhibe alguna ventaja terapéutica cierta y comprobable.

Por otra parte, de acuerdo con la Ley de Patentes 24.481, Art. 4, "*serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial.*" En ese mismo artículo, en el inc a), se establece que "*a los efectos de esta ley se considerará invención a **toda creación humana** que permita transformar materia o energía para su aprovechamiento por el hombre*".

A ese respecto, señalamos que las denominadas formas cristalinas o polimórficas son simplemente un estado natural de los compuestos. Así, la configuración cristalina que adopte un compuesto, depende únicamente de su propia naturaleza fisicoquímica y termodinámica, la cual dirigirá su respuesta frente al ambiente y posterior configuración cristalina. De hecho, debe entenderse que en el caso de las formas cristalinas no es el investigador el que dispone a las moléculas de una forma dada, sino que en todo caso, el investigador buscó condiciones en los cuales la molécula por su propio comportamiento, cristaliza de una forma específica.

Por consiguiente, las formas cristalinas no son patentables de acuerdo con nuestra Ley de patentes ya que estas no pueden considerarse una creación humana (Art. 4, inc.a) y porque las variaciones de forma no son patentables (Art. 6, inc. f).

## 2) FALTA DE NOVEDAD Y ALTURA INVENTIVA

Sin perjuicio de la argumentación arriba expuesta, deseamos señalar que, en este caso particular, el ejercicio de los derechos que conferiría la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)**, en el supuesto caso que ésta fuera concedida, tendría el efecto de proteger formas cristalinas de un compuesto que se encuentra ya revelado, con la única y particular diferencia que se lo presenta bajo particulares formas del estado sólido.

De hecho, este compuesto habría sido originalmente revelado en Estados Unidos en la patente **US 5,519,021**: "*Benzoxazinones as inhibitors of HIV reverse transcriptase*" concedida el 21 de mayo de 1996, invocando como primera prioridad al documento **US1992000926607** del 07 de agosto de 1992. En otras palabras, el compuesto cuya formas cristalinas se pretende reivindicar en la solicitud del caso, ya se encontraba revelado por lo menos tres años antes de la fecha de la prioridad invocada.

Así, de la simple lectura de la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)**, surge de manera irrefutable que la misma no cumple con los requisitos de novedad y altura inventiva que exige la Ley 24.481. Esto es, la solicitud no se refiere al efavirenz como ingrediente farmacéuticamente activo, sino a una de las obvias modalidades en que este compuesto puede ser producido -mediante técnicas habituales para cualquier técnico versado en la materia- debido al "polimorfismo" que presenta esa sustancia.

El polimorfismo es un fenómeno que se encuentra presente en una gran cantidad de sustancias químicas, el cual consiste en que un compuesto puede cristalizar bajo diversas formas. S. Glasstone en su "*Tratado de Química y Física*" (Editorial Aguilar, Madrid, **1972**, Cap. V, págs. 311 y 319), define forma cristalina como "el estado sólido que se distingue por una completa regularidad en la ordenación de los átomos o moléculas que constituyen la sustancia" y luego agrega "Muchas sustancias se presentan en más de una forma cristalina; este fenómeno se conoce como polimorfismo. La forma particular adoptada depende de las condiciones de cristalización, por ejemplo, temperatura y presión". Aunque resulta, obviamente, imposible la existencia de materia informada, al menos no cabe duda que, sustancia -entidad química-, y forma cristalina, son dos conceptos distintos. Existen sustancias que pueden cristalizar en más de una forma y por eso se las llama polimorfas.

La cuestión de fondo que se plantea es si constituye una "invención" patentable de acuerdo con nuestra Ley de Patentes, la simple **forma** o **formas** en que se puede presentar

un producto ya divulgado, el cual se obtiene mediante técnicas comunes y ampliamente difundidas, y que no representan ningún progreso técnico ni exhiben ventaja terapéutica alguna.

La solicitud del caso no se refiere a una entidad química, es decir al Efavirenz como tal sino a algunas de las formas que éste puede adoptar. **Por consiguiente, el objeto que se pretende reivindicar, no es una invención de acuerdo con el artículo 6(f) de la Ley 24.481 (modificada por la Ley 24.572 T.O. 1996 -B.O. 22/3/96).**

Una forma "cristalina" no es sino un tipo de forma resultante de las propiedades físico químicas de un producto. No cabe duda, por ello, que toda forma cristalina, tal como las formas I, II, III, IV, V del Efavirenz, son una "variación de forma" de un producto ya revelado.

La Ley permitiría, empero, excepcionalmente, el patentamiento de una "variación de forma" cuando sus cualidades o funciones características "sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia". Sin embargo, este no es el caso de las formas I, II, III, IV, V que se describen en la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)**.

El libro *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Vol 1.*, editado por Liberman Lachman and Schwrtx: Marcel Dekker, 1989 dice que *"diferentes formas polimórficas dan un sólido que puede diferir del otro en relación a ciertas propiedades físicas como solubilidad, disolución, forma cristalina, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, estabilidad en el estado sólido"*. No obstante ello, la

memoria descriptiva de la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)** no da ningún valor relevante de estas propiedades que permita diferenciar los distintos polimorfos que se desean patentar.

Un ejemplo es el de la solubilidad que se define en unidades de peso en volumen a una dada temperatura y en un determinado solvente. Lo mas común en la industria farmacéutica para determinar y comparar la solubilidad de compuestos o polimorfos es seguir los criterios de clasificación biofarmacéutica definida por el Dr. Gordon Amidon en 1995 (\*) plasmada a fines de esa década en muchas guías internacionales de registro, tales como la US FDA, la europea EMEA y también la aceptada por el ANMAT. (\*)Amidon G.L., Lennernäs H., Shah V.P., Crison J.R.: *A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. Pharm Res 12 (1995) 413.*

Por lo tanto, resulta sumamente sorprendente que no se informe ningún valor de solubilidad, ni de disolución cuando justamente el mayor desafío de este producto es su bajísima solubilidad en agua que condiciona su absorción. El efavirenz tiene una solubilidad de 9,2 ug/mL (pH 8.7) a 25°C. La solubilidad aumenta cuando el pH aumenta por encima de 9,0. Sin embargo, lo que se tiene que lograr para que el producto sea biodisponible es que la dosis de 600 mg se solubilice en el medio fisiológico que va del pH gástrico de 1,2 al pH intestinal de 6,8, y en un volumen razonable, tal como, por ejemplo, 250 ml.

Tampoco se dan valores de disolución de los polimorfos de la supuesta invención. La disolución se predice a través de

ensayos de la disolución intrínseca, o disolución particulada, o por otros ensayos de disolución.

En ningún lugar de la solicitud de patente se consigna este tipo de ensayos, ni sus resultados. Se debe tener en cuenta que este tipo de ensayos deben ser informados como mg disueltos por minuto y centímetro, a diferentes pH, y que estos pH deben estar en el rango de los pHs fisiológicos<sup>1</sup>.

Por otra parte, no se provee información acerca de la estabilidad en el estado sólido, informando únicamente que la forma I es la más estable termodinámicamente y que la forma V es la más estable termodinámicamente por debajo de 40°. Cómo se supo esto? Por qué se escoge la forma I cuando supuestamente la forma V es la más estable en las condiciones de procesamiento y almacenamiento de un producto farmacéutico? No se presenta ningún resultado ni dato fisicoquímico que avale esta conclusión.

Salvando la incoherencia de la información arriba mencionada, la estabilidad no queda demostrada mediante datos concretos, ni se la determina utilizando los métodos que tienen aplicación industrial. Cabe señalar, que dichos métodos son los aceptados por las autoridades regulatorias internacionales para demostrar estabilidad y realizar la selección de un polimorfo, como son las guías ICH, en particular la guía *ICH Topic Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances*, EMEA, Mayo 2000.

En ningún momento en la memoria descriptiva se demuestran las ventajas de un polimorfo frente al otro en cuanto a

solubilidad o estabilidad. Teniendo en cuenta esto y los criterios de aplicación industrial marcados por las guías internacionales de registro, ver por ejemplo *Food and Drug Administration (FDA)* en su guía para la industria "ANDAs: *Pharmaceutical Solid Polymorphism*" - *Chemistry, Manufacturing, and Controls Information - USA - CDER - July 2007* - *OGD*, (disponible en la web en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072866.pdf>), estos polimorfos serían intercambiables y no ofrecen diferencias.

A pesar de ello, vamos a continuar analizando otras propiedades que pueden afectar la aplicación industrial, como por ejemplo las propiedades de compactación o compresibilidad que no están especificadas para ningún polimorfo y que son de suma importancia, más aún teniendo en cuenta que el compuesto Efavirenz se emplea para fabricar comprimidos.

Se manifiesta que la forma II tiene mejores propiedades de procesamiento (recordar que a pesar de esto se escoge la forma I) pero sin embargo no se mide la capacidad que tiene este polvo, ni se lo compara con los otros en cuanto a su habilidad para disminuir el volumen bajo presión, o su tensión superficial, dureza, resistencia a la rotura, etc. comparando comprimidos hechos a diferentes presiones<sup>1</sup>. También se menciona (aunque no es la forma que se escoge) que la forma IV tiene la morfología mas adecuada después del secado, pero tampoco se caracteriza esta morfología ni se dan datos que lo avalen.

---

1

Otra aplicación industrial muy importante que puede ayudar a escoger un polimorfo frente a otro es su fluidez. Se menciona en forma muy ligera que la forma II tiene mejor fluidez (a pesar de que se escoge la forma I) cuando en ningún momento se dan datos que permitan comprobar esta característica, como podría ser el ángulo de reposo ni tampoco se lo compara con el de las otras formas cristalinas<sup>1</sup>. Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker, Inc., 1989, Vol I, Cap. 1

El libro *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, edited by Harry G. Britan, *Drugs and the Pharmaceutical Sciences* Vol 95, Marcel Dekker 1999, dedica un capítulo a criterios que se emplean para la elección de un polimorfo, por ejemplo, menciona que *un parámetro importante es la pureza que se alcanza o el rendimiento*.

Estos parámetros no son tenidos en cuenta por el solicitante, ni son informados en la solicitud. En cambio, se incluyen frases como que la Forma II rechaza impurezas comunes al proceso de fabricación de Efavirenz o que la Forma V excluye, preferentemente, dichas impurezas. No queda claramente especificado qué significan estas aseveraciones, dado que en la industria farmacéutica cuando se habla de pureza se define el contenido de principio activo y de todas las impurezas posibles que pueden estar presentes.

En el lenguaje químico o farmacéutico, no existe el concepto que un producto rechace una impureza, si existen productos mas estables (se degradan menos) o procesos de síntesis / purificación que llegan a productos mas puros.

En ningún lugar de la memoria descriptiva se da algún tipo información que haga referencia a la pureza o posibles impurezas de los polimorfos. Sin embargo, si esto que se expresa con palabras poco comunes en la industria farmacéutica resultara cierto, entonces cabe preguntarse la razón de escoger la forma I, siendo la pureza un parámetro crítico en esta industria, ver por ejemplo la guía ICH Topic Q3A (R2) *Impurities in new Drug Substances*, EMEA, Octubre 2006.

El libro ya mencionado, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, edited by Harry G. Britan, *Drugs and the Pharmaceutical Sciens Vol 95*, Marcel Dekker 1999, también define otros parámetros a ser tenidos en cuenta para la selección de un polimorfo además de los ya descritos, como son el efecto debido a la reducción de tamaño de partícula para lograr productos homogéneos, mejorar la disolución y la biodisponibilidad, emplear menos energía en el procesamiento, etc.

Resulta llamativo que a pesar de las dificultades de biodisponibilidad que posee el compuesto Efavirenz, previamente mencionadas, los autores no determinen ni siquiera mencionen, durante el proceso de escoger la forma polimórfica que van a utilizar, aquellos parámetros que son enumerados en este libro.

Siguiendo con el libro ya citado, en el mismo se menciona como un aspecto crítico el considerar los efectos de la granulación y el secado al escoger un polimorfo. Estos procesos pueden llevar a que se produzca la transición de un

polimorfo a otro, o la formación de hidratos o solvatos, o bien devenir en problemas de estabilidad por higroscopicidad.

El solicitante tampoco menciona, analiza o tiene en cuenta estos efectos en la memoria descriptiva, sólo señala que la forma II muestra menor tiempo de secado, pero sin presentar datos comparativos con los otros polimorfos.

Si comparamos las ventajas enumeradas en la memoria, aunque recordemos que las mismas no están fundamentadas, se puede realizar el siguiente cuadro resumen:

Propiedad	Forma I	Forma II	Forma III	Forma IV	Forma V
Biodisponibilidad	--	--	---	---	---
Procesamiento	---	Mejor procesamiento, menor tiempo de secado y filtrado, mayor fluidez	---	---	---
Estabilidad	Mas estable termodinámicamente	---	Estable en lechada	---	Mas estable termodinámicamente < 40 ° C
Pureza	---	<u>"Rechaza"</u> impurezas	---	----	"Excluye" impurezas
Rendimiento	Aprox 80 %	Aprox 80 %	---	---	---

Tabla 1. Supuestas ventajas de las formas I a V de Efavirenz enumeradas en la solicitud AR 018670 A1.

Analizando este cuadro notamos las incoherencias informadas en la memoria descriptiva, y la falta de justificación para escoger la forma I frente a las demás.

Por nuestra experiencia en la industria pensaríamos que la forma I es aquella que se obtuvo inicialmente en el proceso de síntesis descrito en la patente de invención **AR 255251 B1** "Síntesis asimétrica de Benzoxazinonas" solicitada en el año 2003 y que presenta exactamente los mismos ejemplos que figuran en la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)** (ver Ejemplos 1 a 7).

Esta forma I fue la que se caracterizó y aquella con las que se hicieron todos los estudios clínicos, el cual fue aprobado por la US FDA el 17 de septiembre de 1998.

Esta sospecha se revela evaluando la información internacional de registro (ver EMEA para productos Sustiva y Stocrin, [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)), donde en las discusiones científicas, la firma que solicita la aprobación (BMS y Dupont respectivamente) declara la existencia de 4 formas polimórficas I, II, III y IV. La primer pregunta que nos hacemos es; ¿si esta información es posterior a la prioridad de la patente, como puede ser que no se mencione la forma V? Expresan además que la forma I, II y III, son polimorfos y que la IV es un solvato, ¿por qué en la patente se habla de que la forma IV es un polimorfo, cuando es un pseudopolimorfo?

Continúan declarando que las formas II, III y IV son metaestables con respecto a la forma I, y que se convierten en esta última por calentamiento. Entonces ¿se debería inferir que la información acerca de la presunta estabilidad de las formas III y IV incorporada en la memoria descriptiva de la solicitud del caso es errónea?

Y termina aclarando, **que el proceso sintético lleva a la forma I**, que es la que mantiene sin cambios, durante todo el proceso de formulación y elaboración del producto final. **Esto confirma la sospecha de que a partir del proceso declarado en la patente original de producto se obtiene realmente el polimorfo Forma I y que, por consiguiente, que este polimorfo carece de novedad.**

Tal como dice el Dr. Correa en su artículo "Patente y acceso a medicamentos", Le Monde Diplomatique y Capital Intelectual S.A., Edición Cono Sur, N° 9, Marzo 2000, pág. 33-34, que se adjunta, **la solicitud de patente P990102809 (AR 018670 A1) intenta obtener de forma encubierta la protección del principio activo efavirenz para impedir su comercialización.**

Para ser más esclarecedores respecto a este punto hablaremos con ejemplos concretos. De acuerdo con el **Boletín Epidemiológico de la Argentina N° 26, Octubre 2009, Ministerio de Salud de la Nación**, **en nuestro país la cantidad de personas infectadas con HIV (que es la enfermedad para la que se usa este compuesto) asciende a 120.000.**

De estos 120.000 pacientes aproximadamente 41.000 reciben hoy medicación antirretroviral (ARV). El 69% de las mismas son proporcionadas por la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación (DSyETS) y el resto se hace a través de la Seguridad Social y los servicios de salud prepagos.

Es decir, que 41.000 personas acceden hoy en día al tratamiento ya sea porque el Ministerio de Salud o una Obra Social cubren el gasto., Debemos tener presente que en un

futuro cercano estas instituciones deberán poder garantizar el acceso a los 120.000 pacientes.

Debe quedar bien claro que, estas personas pueden acceder al tratamiento porque en la Argentina se comercializan productos genéricos que han bajado sustancialmente el costo del tratamiento antirretroviral.

El Efavirenz es primera línea de tratamiento, esto implica que se administra con otras drogas en forma combinada a un 80 % de los pacientes que hoy reciben medicación, es decir aproximadamente 32.000 pacientes, que en un futuro cercano ascenderá a unos 96.000 pacientes a los que, en forma crónica, se les deberá administrar este tipo de medicación cada día.

Esto acontece actualmente en Argentina, porque 6 laboratorios nacionales y uno extranjero lo producen, generando competencia genuina y baja de precios.

**Por lo tanto, si esta solicitud de patente fuera concedida y se protegiese la forma cristalina I del Efavirenz, todos los laboratorios nacionales (ver [www.anmat.gov.ar](http://www.anmat.gov.ar)) serían excluidos del mercado, porque el polimorfo Forma I fue el utilizado para demostrar bioequivalencia versus el producto tomado como referencia. Ya que en la Argentina para registrar estos productos, se debe desarrollar la forma farmacéutica, hacer los estudios de estabilidad, validaciones de procesos, validaciones analíticas y estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos. Por lo que realizar un cambio de la forma polimórfica, si esto se lograra técnicamente, implicaría repetir estos estudios, lo que no sólo insume costos**

altísimos sino también tiempos. Hoy en la Argentina el desarrollo de un producto que lleva bioequivalencia, hasta obtener su registro, esta demorando 5 a 8 años. Descontando la poca probabilidad de éxito. Porque la autoridad regulatoria exige demostrar que la forma polimórfica que se emplea se mantiene invariable en el tiempo. Cuando la Discusión Científica de la EMEA dice claramente que las formas II, III y IV se interconvierten a la forma I.

Como resultado de esto, patentes de "invención" como la que está siendo objeto de este llamado de atención, no deberían concederse porque **su otorgamiento dañaría al bien público.**

Una solicitud de patente como la **P990102809 (AR 018670 A1)**, que sólo tiene cambios menores, sin trascendencia y de dudosa altura inventiva, en apariencia, lo único que pretenden es obtener un monopolio legal del mercado, que permita al titular fijar el precio de venta con total libertad.

Tal es así, que en el informe "Patentar inventos o inventar patentes", Le Monde Diplomatique y Capital Intelectual S.A., Edición Cono Sur, N° 126, diciembre 2009 el Dr. Carlos Correa expresa que en julio de 2009, la Comisión Europea publicó un informe tan claro como preocupante sobre los abusos en materia de competencia en el sector farmacéutico y concluye que es necesario revisar los criterios de patentabilidad, puesto que el uso excesivo de patentes farmacéuticas en base a desarrollos carentes de todo mérito no sólo afectan intereses comerciales, sino que atentan contra la vida y la salud de las personas.

También en el artículo previamente citado del Dr. Carlos Correa se puede encontrar un interesante párrafo que fundamenta nuestra argumentación:

*"Distinta es la cuestión, sin embargo, cuando lo que se patentan son desarrollos menores, no verdaderamente inventivos, con el objeto de bloquear la venta por terceros de un producto ya conocido y cuando la empresa titular de esas patentes tiene el poder económico para hacer valer sus derechos contra posibles competidores.*

*Esto es precisamente lo que sucede en el terreno farmacéutico: las grandes empresas han desarrollado una enorme capacidad no sólo para generar inventos genuinos sino para "inventar" patentes, de modo de extender el monopolio sobre un producto nuevo, más allá de lo permitido por la patente original. Véase el caso, por ejemplo, de la cimetidina, un medicamento pionero para la úlcera. Cerca de cinco años después de patentarla, Smith Kline & French obtuvo una nueva patente sobre un polimorfo (una particular forma cristalina de la molécula) que, de hecho, ya había sido descrita en la patente original. Los productores de medicamentos genéricos (fuera de patentes), se vieron obligados a litigar para demostrar ante los tribunales la falta de novedad del pretendido invento. De no lograrlo, se hubieran visto impedidos de ofrecer su producto en el mercado por cinco años adicionales y el público se hubiera visto privado de acceder al medicamento a precios más competitivos."*

Como conclusión, una vez más, estamos frente a una solicitud de patente que forma parte de un enjambre o *cluster* de

patentes que no tienen por objeto proteger una invención sino mantener el monopolio del mercado, llevando adelante una estrategia global, donde las compañías innovadoras, inician muchas solicitudes de patente al momento en que internacionalmente cae la patente de producto, solamente para dificultar el ingreso de la competencia. Esto queda demostrado en el informe preliminar de la Comisión Europea "Pharmaceutical Sector Inquiry, Executive Summary, 28 November 2008", donde muchas empresas multinacionales reconocen expresamente que muchas de estas patentes son débiles. Se adjunta el resumen del capítulo "Originator-Generic competition".

Retomando, a la falta de los requisitos de patentabilidad de la solicitud en cuestión, 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"

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 **P990102809 (AR 018670 A1)**. Aún cuando los productos reivindicados no hubieran sido descriptos previamente mediante técnicas comunes tales como Difracción de Rayos X (XPRD), Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), cualquier técnico con conocimientos medios podía, con base en el arte previo, obtener las formas I, II, III, IV, V del Efavirenz empleando la información divulgada. No hay actividad inventiva en relación con un producto cuando el experto tenía disponible, antes de la solicitud, un método que permitía su obtención (conf. Ducor, Philippe, 1998, "*Patenting the recombinant products of Biotechnology and other molecules*", Kluwer Law International, Londres, 29-30.)

Por otra parte, la obtención de un polimorfo es una técnica que se encuentra plenamente dentro del estado del arte. No hay ningún mérito inventivo en la actividad de cristalizar una sustancia activa de un solvente con el objeto de mejorarle su pureza u obtener una forma termodinámicamente más estable. Tal procedimiento es obvio para cualquier técnico químico, pues una de las metodologías más comunes en síntesis orgánica para obtener una sustancia sólida con un mayor grado de pureza es hacerle una cristalización de un solvente adecuado, variando la velocidad y forma de enfriamiento en busca de obtener el mejor cristal. Por lo tanto, no existe elemento alguno de actividad inventiva en la obtención de diferentes cristales en el caso de productos que exhiben polimorfismo.

Debemos recordar que, ya en 1937 Buerger and Bloom concluyeron que "[el]polimorfismo es una propiedad inherente

del estado sólido y su aparición no ocurre salvo en condiciones especiales”

No hay mejor ejemplo de esta aparición “del polimorfo cuando quiere”, y no como producto de la actividad inventiva del hombre, que el ejemplo de **Ritonavir** donde una nueva forma polimórfica hizo su aparición durante el almacenamiento de un lote de cápsulas blandas que contenían una solución de ritonavir. El documento que se adjunta de la Autoridad Sanitaria de US; FDA; “Workshop on innovative systems for delivery the drugs and biologics: Scientific, Clinical and regulatory,” cuenta esta historia en la página 65. Abbott lanzó una droga para el SIDA. Originalmente formulada con la forma I, y 1 año y medio después del lanzamiento, se convirtió en una forma cristalina no conocida, la Forma II, que era un 50 % menos soluble. Por lo tanto, Abbott fue obligada a recuperar todo el producto del mercado y a reformularlo. A pesar de esto, que la Forma II apareció espontáneamente, Abbott presentó solicitudes de patentes, y esta forma polimórfica esta patentada en algunos países (otros rechazaron la patente). En la Argentina la patente de la forma II de Ritonavir es la **AR019431 B1**, otorgada en julio de 2009.

Similarmente, debe entenderse que en el caso de la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)**, no es el investigador el que dispone a las moléculas de una forma dada, dentro de la celda cristalina unitaria, sino que el investigador buscó un proceso de síntesis, el cual lleva a la formación del efavirenz en su forma I, y luego buscó las condiciones en los cuales la molécula por su propio comportamiento, cristalice de una forma o varias formas específicas. Asimismo, debe

tenerse en cuenta que la determinación de la estructura cristalina de un compuesto mediante difracción de Rayos X (XPRD) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC), además de ser importantes, son métodos que se han convertido en absolutamente rutinarios para los profesionales químicos en el área de investigación y desarrollo.

En las diferentes ciencias químicas es usual la investigación sistemática acerca del posible polimorfismo de los compuestos en estado sólido, así como la naturaleza de sus formas; por ejemplo, es una operación rutinaria y obligatoria en los estudios de preformulación farmacéuticos.

La identificación de las diferentes formas polimórficas de un fármaco, la determinación de las propiedades físicas y químicas, la estabilidad termodinámica y los factores de interconversión son esenciales para asegurar que una preparación medicamentosa tenga un comportamiento reproducible. Demostrar la ausencia de tendencia alguna para presentar polimorfismo no es fácil, muchas sustancias investigadas por largo tiempo, generalmente revelan más de un polimorfo. Así, específicamente en el ámbito farmacéutico, la etapa de preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la determinación de la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de cada uno, presencia de un estado amorfo, estabilización de formas metaestables, solubilidades, métodos de obtención de cada forma y la integración con los componentes de la formulación.

Retornando al caso que nos ocupa, sabemos que los procesos llevados a cabo en la presente solicitud no se dan en forma natural, pero lo que se reivindica aquí además de los procesos de fabricación, son las posibles formas polimórficas que se obtienen a partir de éstos. Dichas formas polimórficas sí se dan de manera inherente a la propia naturaleza del compuesto Efavirenz, debido a sus propias características y sus interacciones con el medio, interacciones originadas sin control consciente del investigador (valga repetir, en un caso como este, no es el químico el que racionalmente planea la disposición molecular dentro de la celda cristalina unitaria de la forma cristalina polimórfica).

El solicitante podría alegar que en el arte previo no se describe explícitamente el proceso para preparar las formas *I, II, III, IV, V* del Efavirenz, pero como ya se indicó anteriormente, no es el procedimiento de obtención el objeto de la presente solicitud, por lo que dicha comparación estaría fuera de lugar. La verdadera coincidencia entre las anterioridades y el objeto de la presente solicitud es que el Efavirenz, en su composición fundamental es el mismo pero presentado en diferentes formas sólidas (cristalinas), formas que resultan inherentes a sus propias características e interacción con el medio específico. Todo profesional químico sabe que, como lo declara la literatura científica, al parecer todos los materiales (orgánicos e inorgánicos) podrían existir en varias formas polimórficas. Además, el fenómeno del polimorfismo está ampliamente distribuido en las sustancias de interés farmacéutico, de hecho, entre más diligente sea el estudio de un sistema, mayor es el número de polimorfos encontrados.

Ahora bien, aunque para el Efavirenz no se habían definido formas cristalinas específicas previas a la prioridad de la solicitud **P990102809 (AR 018670 A1)**, el simple hecho de que éste ya fuera revelado en el documento **US 5,519,021**, constituye una motivación suficiente para investigar su obtención en formas cristalinas (polimorfos). Además, de ninguna manera puede olvidarse que es tarea obligatoria del profesional formulador de sólidos farmacéuticos, el realizar estudios profundos acerca de la ocurrencia de polimorfismo en los materiales que utiliza. La identificación de las diferentes formas polimórficas de un fármaco, la determinación de sus propiedades físicas y químicas, la estabilidad termodinámica, factores de interconversión, factores farmacotécnicamente fundamentales (jeringabilidad de suspensiones, disolución y compresión, entre otras), resultan esenciales para asegurar que una preparación medicamentosa tenga un comportamiento reproducible. (Ver por ejemplo: Cairra Mino R. "Crystalline polymorphism of organic compounds". Top. Curr. Chem. Vol. 198, 1998. Kalebilian John K. "Characterization of habits and crystalline modification of solids and their pharmaceutical applications. Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 64, N°8, 1975).

Así, el hecho que no se hayan descrito previamente formas cristalinas del Efavirenz, no le imprime ningún nivel inventivo a su descubrimiento y caracterización, de hecho, demostrar la ausencia de tendencia alguna de una sustancia para presentar polimorfismo no es tarea fácil, por cuanto muchas sustancias investigadas por largo tiempo, generalmente revelan más de un polimorfo.

En conclusión, no resultan manifiestas ni demostrables las presuntas ventajas atribuidas a las formas polimórficas que intentan protegerse Efavirenz; por lo tanto, resulta obvio que el objeto de la invención no ostenta el nivel inventivo necesario que demuestre un avance real sobre el estado de la técnica, no evidente para una persona medianamente versada en la materia.

Por otra parte, en la obtención de polimorfos como el de la presente solicitud, el investigador no controla ni es consciente del resultado final, sino que simplemente dispone condiciones, esperando que el compuesto cristalice en una forma adecuada y ventajosa sobre las anteriormente caracterizadas, donde por su propia naturaleza y su interacción con el ambiente, dichas moléculas toman la configuración cristalina energética correspondiente a las condiciones en que se encuentra. A este respecto, resulta importante destacar que no es comparable la síntesis química de un compuesto con la obtención de un polimorfo, que en general se realiza mediante ensayos empíricos de prueba y error o debidos a la casualidad. En la síntesis química el investigador es perfectamente juicioso en la precisión del resultado final, siempre su trabajo está dirigido hacia la obtención específica de cierto producto con unas características estructurales definidas inicialmente y que son creadas y controladas por su intelecto.

**Por consiguiente, y de acuerdo con las argumentaciones arriba expuestas, entendemos que el Señor Examinador debería 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 P990102809 (AR 018670 A1).**

Que en consecuencia, venimos a presentar un **LLAMADO DE ATENCIÓN** en la presente solicitud, a efectos de proveer elementos adicionales para coadyuvar a una más completa evaluación, por parte del Examinador a cargo del examen de fondo, en la presente solicitud de patente.