

Buenos Aires, 26 de noviembre de 2009

Señor Presidente del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial

Dr. Mario Roberto Aramburu

S / D

-----, venimos a formular un **LLAMADO DE ATENCIÓN** contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 054060 A1, (P060102468)**, "*Formas de dosificación farmacéutica unitaria*", presentada por BRISTOL-MYERS SQUIBB & GILEAD SCIENCES LLC., publicada en el Boletín de Patentes N° 414 de ese Instituto del 30 de mayo de 2007.

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.

La solicitud **AR 054060 A1, (P060102468)** intenta proteger una composición farmacéutica que contiene tenofovir DF, efavirenz

y emtricitabina como una forma dosificación oral, unitaria y multicomponente.

Queremos destacar que los inconvenientes de formulación que se presentan a lo largo de toda la solicitud con estos principios activos ya eran conocidos previo a su fecha de prioridad y no son más que desafíos cotidianos a los que debe enfrentarse un experto en desarrollo galénico a la hora de intentar encontrar una composición farmacéutica estable.

El solicitante comienza describiendo en la página 1 de la memoria descriptiva, la inestabilidad y degradación del Tenofovir DF al momento de querer formular el producto. Sin embargo, esto ya se encontraba revelado en la Scientific Discussion en la EMEA del producto VIREAD® de Febrero del 2004 cuando se especifica que el Tenofovir DF debe estar almacenado bajo refrigeración a 2-8 °C, lo cual indica los problemas de estabilidad que presenta el compuesto y confirma porque el límite de impurezas y productos de degradación es del 8%, un límite alto para lo usualmente exigido por las autoridades sanitarias. Por ejemplo, un producto similar como la zidovudina, que tiene la misma indicación y es a quien trata de reemplazar el tenofovir DF, se especifica en la farmacopea de los Estados Unidos, USP XXXII, un límite total de impurezas incluyendo los productos de descomposición menor a 3 %.

El motivo principal de la inestabilidad de tenofovir DF proviene de la estructura química de este compuesto dado que es un derivado del ácido fosfónico (bis-isopropil éster carbónico), estructura muy lábil a la hidrólisis, la cual da el mayor producto de degradación: tenofovir mono-POC. Esto puede evaluarlo cualquier químico que observa la molécula y

de hecho lo hace al comenzar un desarrollo. Así mismo, Yuan *et al*, en el año 2001, estudió esta vía de degradación junto con otras también posibles, las cuales se presentan en la siguiente figura:

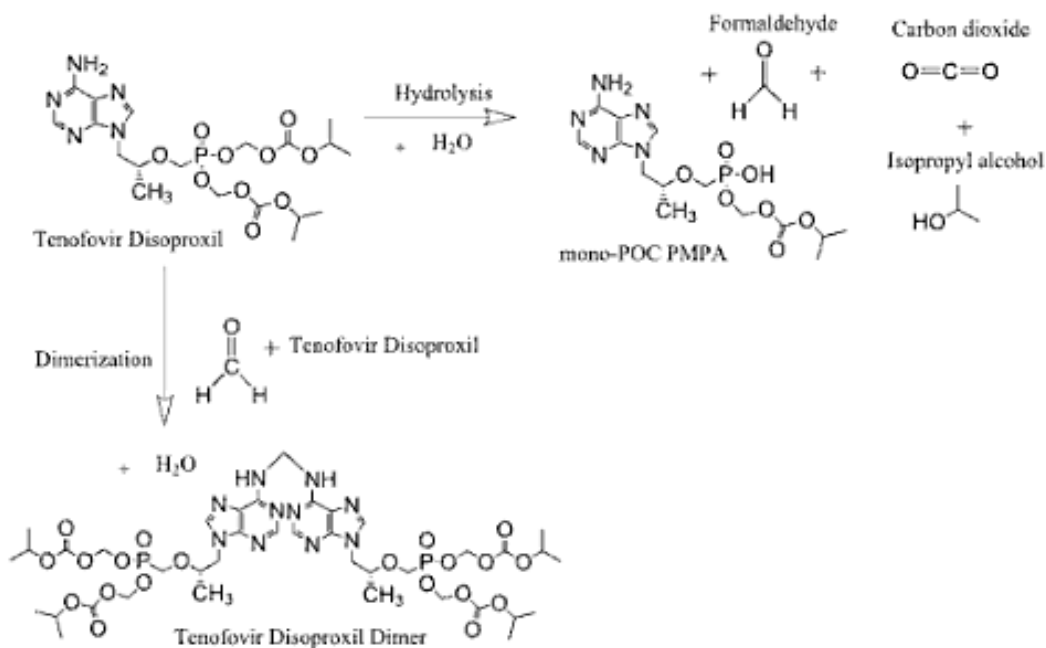


Figura 1. Vías de degradación de Tenofovir DF.

También en esta figura se ve que uno de los productos de hidrólisis, el formaldehído, puede volver a reaccionar y tras una serie de reacciones dar como producto el dímero de tenofovir disoproxil. Ambas vías de degradación (hidrólisis del grupo isopropilmetilcabonil y dimerización del anillo de adenina a través de la reacción con formaldehído) en solución son dependientes del pH y como puede demostrarse ya fueron objeto de estudio y son conocidas. Por lo tanto, no hay ninguna novedad en la inestabilidad del tenofovir DF y su degradación. Es algo que debe tenerse en cuenta al momento de pensar en una formulación farmacéutica que contenga este principio activo, siendo parte del buen arte la desarrollar

una forma farmacéutica. Un libro de texto como Lieberman & col., *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, 2nd. Ed.; Marcel Dekker Inc., 1989, volumen 1, página 42, en el capítulo en que desarrolla estudios de preformulación, entre los que incluye estabilidad, dice que *"En general los sólidos se degradan como resultado de solvólisis, oxidación, fotólisis y pirólisis. Una investigación de la estabilidad debe comenzar evaluando la estructura química, la cual provee información de su reactividad"*. Es importante aclarar que una hidrólisis es una solvólisis, donde el solvente es el agua.

Afirmando lo dicho anteriormente, la Scientific Discussion de la EMEA del producto Truvada (Tenofovir DF/ Emtricitabina) de febrero del 2005 también declara que *ambos compuestos son susceptibles a la hidrólisis en solución acuosa y en una menor medida, se degradan a altas condiciones de humedad/temperatura con posibilidad de incompatibilidad entre los dos activos y productos de degradación asociados.*

A continuación, el solicitante describe la dificultad de alcanzar la bioequivalencia con respecto al Efavirenz en los ensayos clínicos con humanos. Esto tampoco resulta novedoso al momento que la Scientific Discussion de la EMEA de Efavirenz (producto con nombre comercial Stocrin® de Merck Sharp & Dohme Ltd. o Sustiva® de Bristol-Myers Squibb) de marzo del 2004 revela que entre compuestos con alta concentración de Efavirenz es difícil demostrar bioequivalencia, y de hecho en esa oportunidad se evaluaron 8 concentraciones diferentes de desintegrante.

Para concluir, tanto la inestabilidad o degradación del Tenofovir DF o de la Emtricitabina como la dificultad de

demostrar la bioequivalencia del Efavirenz, o la posible incompatibilidad entre dichos principios activos, son todos desafíos que el experto en el arte ya conocía antes de desarrollar el producto y que son trabajo habitual a los que se debe enfrentar si quiere formular un comprimido de triple combinación.

Continuando con nuestra argumentación, el empleo de un surfactante es un recurso habitual en el desarrollo galénico para mejorar problemas de solubilidad. Por ejemplo, el reconocido libro Remington's "Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, 15° edition, 1975 en su página 297 dice que *los tres mayores usos de los surfactantes son como humectantes, solubilizantes y agentes emulsificantes*. A su vez, el libro "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Lieberman & col., Volume 1, Marcel Dekker, Inc., 1989 en su página 57 dice que *los problemas asociados con la humectación de los polvos, a saber, pobre velocidad de disolución, baja adhesión de la cubierta y similares, pueden ser resueltos por mezcla íntima con excipientes hidrofílicos o por incorporación de un surfactante en la formulación*.

Al mismo tiempo, la técnica de una forma de dosificación multicomponente donde los principios activos están dispuestos en "capas" es una solución galénica ampliamente utilizada para distintos fines como pueden ser incompatibilidad del principio activo con los excipientes o separación de granulados con distintos esquemas de liberación. El libro Remington "Farmacia", Editorial Médica Panamericana, 20° edition, 2000, Tomo II en su página 2031 define que *incompatibilidad* como "el término que puede aplicarse a las prescripciones cuando surgen ciertos problemas durante la preparación, expendio o administración. Las incompatibilidades se clasifican en físicas, químicas o terapéuticas. En general, los problemas surgen como resultado del uso de dos o más sustancias, aunque también pueden aparecer problemas relacionados con el empleo de una sola droga. (...) Las incompatibilidad físicas y químicas, por lo general, producen deterioro de la droga, cambio de color, precipitación u otros efectos que tornan al producto poco satisfactorio. Los farmacéuticos superan estas incompatibilidades con sus conocimientos de química, física aplicada a la farmacia y técnicas de preparación de compuestos."

También el libro "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Lieberman, Volume 1, Marcel Dekker, Inc., 1989 en la página 274 dice que *los comprimidos por capas están compuestos por dos o tres capas de granulación comprimidas juntas y que esta forma tiene la ventaja de separar dos sustancias incompatibles con una barrera inerte entre ellos.* Y en esta misma página se revela que ya en 1917, J. F. Stokes patentó la primera máquina para comprimir por capas. Como ejemplo, en 1995, Shun Por Li and co, en su artículo "Evaluation of bilayer machines: a case study" Drug development and industrial pharmacy, 1995, vol. 21, n° 5, pp. 571-590 evaluaron cuatro máquinas compresoras capaces de fabricar comprimidos bicapa de distintos origen.

De este modo, se pueden encontrar numerosos ejemplos mucho más antiguos a la prioridad de esta solicitud donde se utiliza esta técnica y con principios activos muy conocidos como el ibuprofeno o la aspirina. A saber:

- ❖ Patente US 4,844,907 con fecha de prioridad de agosto de 1986: Se reivindica una composición farmacéutica en la forma de comprimido multifásico (especialmente bicapa) que contiene en una de las fases un analgésico narcótico y en la otra un antiinflamatorio no esteroideo.
- ❖ Patente EP 0 290 168 B1 con fecha de prioridad de abril de 1987: En los ejemplos se propone una formulación bicapa de Ibuprofeno con distinto sistema de liberación.
- ❖ Patente EP 0 535 841 A1 con fecha de prioridad de octubre de 1991: Se presenta una combinación de Ibuprofeno y Codeína donde la formulación que se prefiere es la de comprimido bicapa.

- ❖ Solicitud WO 2004/049095 con fecha de prioridad de noviembre de 2002: Presenta una formulación de aspirina y betaína, donde cada principio activo están dispuestos en capas distintas.

Como puede demostrarse esta técnica no solo es conocida, sino que la formulación que intenta proteger la solicitud AR 054060 A1 es una de las propuestas comunes más citada en los libros de texto para resolver este tipo de incompatibilidades entre principios activos. Y es más, los mismos libros declaran que encontrar una solución es parte del trabajo de rutina del formulador basado en una combinación del fenómeno y ensayos adecuados. Por lo tanto la presente invención carece de novedad.

A lo largo de toda la memoria se menciona como novedosa una formulación donde los componentes están en "*configuración estabilizadora*". No se entiende a que se refiere el solicitante con este término. De acuerdo a la página 6, una configuración estabilizadora la denomina como *cualquier organización espacial de los componentes Tenofovir DF y Efavirenz que no dé como resultado de generación de una cantidad farmacéuticamente inaceptable de cualquier de los productos de degradación subsecuentes*. Sin embargo, esto no es más que lo que todo hombre del oficio debe garantizar cuando desarrolla un producto y lo que se exige por parte de las autoridades sanitarias. El Remington en su capítulo 52 sobre Estabilidad de los Productos Farmacéuticos dice en la página 1148 que "las causas obvias de inestabilidad farmacéutica incluyen la incompatibilidad de distintos componentes en una formulación" mientras que el Lieberman en

la página 42 menciona que "al diseñar una forma farmacéutica sólida es necesario conocer la inherente estabilidad de la droga, tener una idea de que excipientes usar, así como también cuál es la mejor forma de colocarlos junto con la droga sabiendo que no se forman sustancias tóxicas; consecuentemente, el científico debe tratar de definir estudios y condiciones que muestren la mejor probabilidad de éxito". Por lo tanto, no hay ningún mérito inventivo en lograr una formulación que garantice la estabilidad del producto.

Esta solicitud también carece de novedad en los procesos de fabricación del producto. Por ejemplo, para la granulación en seco del componente 1 indican que la pérdida en el secado (LOD) es normalmente menos de aproximadamente 3% en peso. No obstante Gilead al desarrollar el producto Viread® ya ponen este límite de humedad para la granulación (ver la Scientific Discussion de la EMEA, página 5).

Por otra parte, de acuerdo a la Disposición N° 3185/99 de *Requerimiento de Estudios de Bioequivalencia* establece en su punto 9 CRITERIOS DE EQUIVALENCIA que para bioequivalencia: ABCx/ABCr: El intervalo de confianza 90% de la razón entre ambas ABC deberá estar contenido dentro de rango de bioequivalencia de 0.8-1.25.

Cmax_x/Cmax_r: Debido a la variabilidad de este parámetro los rangos serán más amplios que para la razón ABC, la elección del rango deberá ser justificada.

El cálculo de cualquier otra variable utilizada para declarar dos productos bioequivalentes deberá ser justificada.

Aun así, no se encuentra en el cuerpo de la patente ningún ensayo de bioequivalencia con los productos de referencia Truvada y Sustiva que permita dar por válida la

reivindicación 14 donde se asume la misma administración oral a las mismas AUC y Cmax.

Por consiguiente, y de acuerdo con las argumentaciones arriba expuestas, 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 054060 A1, (P060102468).

Petitorio:

Por todo lo expuesto, solicitamos:

a) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado.

b) Se tenga por formulado el llamado de atención contra la procedencia de la solicitud patente la solicitud de patente **AR 054060 A1, (P060102468)**, "*Forma de dosificación farmacéutica unitaria*", presentada por BRISTOL-MYERS SQUIBB & GILEAD SCIENCES LLC., publicada en el Boletín de Patentes N° 414 de ese Instituto del 30 de mayo de 2007.

c) Oportunamente se tengan en cuenta el llamado de atención y se rechace la solicitud, haciendo reserva desde ya de las acciones legales que correspondan para el caso de concesión de la patente y del caso federal.