

Diciembre 2012

EN EL EXPEDIENTE DE LA SOLICITUD DE PATENTE P 060100645 (AR 055734 A1) SE PRESENTA UN LLAMADO DE ATENCIÓN

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

S / D

-----, vengo a presentar un **llamado de atención** contra la procedencia de la solicitud de patente **P060100645 (AR 055734 A1)**, "*Una formulación sólida de dosificación farmacéutica*", presentada por **Abbott Laboratories**, publicada en el Boletín de Patentes N° 432 de ese Instituto del 05 de septiembre 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.

-----, 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 presente solicitud intenta proteger una forma farmacéutica cuya principal característica parecería ser que contiene un inhibidor de proteasa (PI) usado en terapia de VIH-SIDA como es el Lopinavir, en una forma no disuelta.

Los inventores de la solicitud **P060100645** argumentan que la altura inventiva del objeto patentable radica en que, en el arte previo, los PI originalmente se suministran en formulaciones líquidas y este no es el caso. Esto carece de total novedad porque:

1. Es muy común en la industria farmacéutica administrar formulaciones en forma sólida (esto es no disuelto), y el ejemplo claro son las muchísimas formulaciones que están en el mercado, comenzando con la aspirina.
2. Si bien es cierto que los inhibidores de proteasa son poco solubles y que formular productos con problemas de solubilidad es más complejo, esto no es ni más ni menos, que el problema que se enfrenta a diario un experto en el arte la mayoría de las veces al intentar desarrollar nuevas composiciones galénicas. Un libro muy reconocido en esta industria Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker Inc., 1989, vol 1, (se adjuntan copias de pág. 90 y 91), dice claramente que "tanto en formulaciones y como en el diseño de productos, así como cuando se consideran los métodos de fabricación, se debe tener en cuenta el hecho de que la forma farmacéutica en comprimidos es una de las formas que puede tener menor biodisponibilidad". Y también aclara, "Si se considera en general la disponibilidad de

drogas en diferentes formas farmacéuticas, las drogas administradas en solución, pueden usualmente producir el producto más disponible, asumiendo que la droga no precipita en el estómago o no es desactivada en él”.

3. Existen inhibidores de proteasa con problemas similares al Lopinavir que se han formulado en estado sólido. Por ejemplo el Indinavir (otro PI), se encuentra en estado sólido desde 1996 y el Nelfinavir (otro PI), se encuentra en estado sólido desde el año 1998 (ver Información de la autoridad sanitaria europea EMA que se adjunta). Se adjunta también información complementaria que avala esto la página 1 de la Scientific Discussion de ambos productos resumidos por la misma autoridad en 2004.

Otro PI como es el Saquinavir, sufrió cambios similares en la composición del producto, y con anterioridad del que se intenta proteger. El Saquinavir, como se ve en el resumen de la EMA, se aprobó en 1996 y la primera formulación era una cápsula donde el Saquinavir estaba en solución. Luego se lanzó al mercado un comprimido, ver hoja 1 de la Scientific Discussion de la EMA que se adjunta. Esta composición de comprimidos tuvo una solicitud de patente presentada en algunos países en 2004, siendo rechazada en varios de ellos (ver documento de Médicos sin frontera que se adjunta). Ver patente US 5,610,193.

Otra argumento para la altura inventiva de esta invención es, según consta en la solicitud, la supuesta ventaja de lograr una composición que no tenga tantos efectos gastrointestinales adversos. Es importante aclarar que la fórmula en solución tenía (como se ve en el prospecto que se adjunta) los siguientes excipientes: ácido oleico y aceite de castor, excipientes altamente conocidos por tener efectos laxantes. De hecho el aceite de castor, es el viejo aceite de ricino que usaban las abuelas en el siglo pasado. El libro Remington's, Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, 15° edition, 1975, en su página 741 (ver copia adjunta), dice claramente que dentro de las dos horas de su ingesta, el aceite de castor, se pueden producir copiosas deposiciones.

A su vez, que el uso de este tipo excipientes era el causante de los malestares gastrointestinales, también ya había sido reportado para el Saquinavir (otro PI) cuando el mismo estaba formulado en cápsulas blandas. Ver trabajo adjunto de *Jintanat Ananworanich, Andrew Hill, Umaporn Siangphoe, Kiat Ruxrungham, Wisit Prasithsirikul, Ploenchan Chetchotisakd, Sasisopin Kiartiburanakul, Warangkana Munsakul, Phitsanu Raksakulkarn, Somboon Tansuphasawadikul, Reto Nuesc, David A. Cooper and Bernard Hirschelfor the Staccato Study Group; A prospective study of efficacy and safety of once-daily saquinavir/ritonavir plus two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve Thai patients;* presentado el 29 de Diciembre 2004, a Antiviral Therapy 10:761-767.

De lo dicho anteriormente surge que, es conocido para cualquier experto en el arte, que eliminar excipientes de origen oleoso mejora la tolerancia gástrica.

Otra supuesta ventaja de la solicitud P060100645 que enumeran los inventores, es la capacidad de esta formulación de proveer un nivel de sangre de PI más consistente. Permítanos Sr Examinador aclararle, que esta no es una ventaja de la composición, sino del Ritonavir per se.

Dado que si bien el Ritonavir fue originalmente desarrollado como inhibidor de la proteasa, hoy es raramente usado con esta aplicación. Actualmente se usa como booster de los inhibidores de proteasa PI's. Más específicamente, el Ritonavir es usado para inhibir una enzima hepática que normalmente metabolizan los PIs, el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), ver el trabajo que se adjunta y explica esto:

- Robert K. Zeldin and Richard A. Petruschke; *Pharmacological and therapeutic properties of ritonavir-boosted protease inhibitor therapy in HIV-infected patients*; Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004), 53: 4-9.

La estructura molecular del ritonavir inhibe el CYP3A4, con lo cual se administra en una baja dosis para mejorar la biodisponibilidad de otro PI. Este descubrimiento, que dramáticamente mejoró la eficacia y seguridad de los PI's, es muy anterior a la prioridad de esta solicitud, ya que fue publicado en 1997 en el AIDS Journal por la Universidad de Liverpool.

Este trabajo se adjunta:

- Merry, Concepta; Barry, Michael G.; Mulcahy, Fiona; Ryan, Mairin; Heavey, Jane; Tjia, John F.; Gibbons, Sara

E.; Breckenridge, Alasdair M.; Back, David J.; *Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with Ritonavir in HIV-infected patients; AIDS* 1997, 11:F29-F33.

De cualquier manera, cuando se analiza detalladamente la supuesta invención y se analizan las reivindicaciones, se puede notar que las reivindicaciones 1 a 3 tratan de proteger la relación de dosis entre el PI (Lopinavir) y su booster (Ritonavir), las reivindicaciones 6 a 11 intentan proteger los datos de biodisponibilidad oral del Lopinarvir, y las 12 y 13 el perfil de disolución in vitro, que se correlaciona con esta biodisponibilidad. Por último, la reivindicación 14 intenta proteger el uso para el VIH-SIDA.

Es decir, que 12 de 14 reivindicaciones en total tratan de proteger un método de tratamiento, y sólo 2 reivindicaciones propiedades generales de la formulación.

Como es conocido el intentar proteger un método de tratamiento se encuentra en clara contradicción con el Art. 6 inc. e de la Ley 24.481, ya que de acuerdo con nuestra Ley de Patentes, no se consideran invenciones a "*los métodos de tratamiento quirúrgico, terapéutico o de diagnóstico aplicables al cuerpo humano y los relativos a animales*". Por lo tanto, el objeto sobre el cual se pretende obtener protección en dichas reivindicaciones no es patentable de acuerdo con el Art. 6 inciso e de nuestra Ley de Patentes.

Las otras dos reivindicaciones de formulación tratan de proteger el uso en la composición de una forma amorfa de

Lopinavir. Es conocido en química que los compuestos amorfos son más solubles que los cristalinos. Cualquier estudiante de farmacia sabe que el emplear un activo en forma amorfa es un recurso tradicional para mejorar su solubilidad, dado que los materiales amorfos son desordenados, tienen una alta energía libre y por ende alta solubilidad (ver el libro Joel Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals*, Oxford Science Publications, 2002, pag. 253 a 255 que se adjunta).

A su vez también es conocido para cualquier experto en el arte, que las formas amorfas al tener tanta energía libre (lo que les da una ventaja en relación a la solubilidad) son generalmente inestables y tienden a cristalizar; por eso en la mayoría de los casos se estabilizan en dispersión sólida. Cualquier experto en el arte sabe que una de las formas que se emplean para estabilizar la forma amorfa se relaciona con la utilización de dispersiones sólidas en polímeros. Este es un recurso muy común desarrollado hace años por la industria del plástico, para mantenerlos amorfos y mejorar su resistencia al impacto. De hecho, ya en los años 70 se conocen los paragolpes de autos fabricados con este concepto, utilización que fuera más extendida en los 80. La industria farmacéutica comenzó a utilizar este concepto en los años 90, donde para inhibir la cristalización, se intentaba estabilizar la cinética de cristalización por debajo de la temperatura de transición vítrea (T_g), empleando polímeros de uso común farmacéutico tales como povidona, crospovidona, poloxamero, acetato succinato de hidroxipropil (HPMCAS), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), polimetacrilatos, etc. (ver referencias). Tan es así, que esta técnica ya se encuentra descripta en los libros de estudio en la universidades, como

por ejemplo en Joel Bernstein, Polymorphism in Molecular Crystals, Oxford Science Publication, 2002, pag. 254.

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 P060100645 (AR 055734 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.

Referencias

- Y. Yokoi, E. Yonemochi, and K. Terada. Changes in surface properties by granulation and physicochemical stability of granulated amorphous cefditoren pivoxil with additives. *Int. J. Pharm.* 280:67Y75 (2004).
- A. Ambike, K. R. Mahadik, and A. Paradkar. Stability study of amorphous valdecoxib. *Int. J. Pharm.* 282:151Y162 (2004).
- T. Watanabe, N. Wakiyama, F. Usui, M. Ikeda, T. Isobe, and M. Senna. Stability of amorphous indomethacin compounded with silica. *Int. J. Pharm.* 226:81Y91 (2001).
- M. K. Gupta, Y.-C. Tseng, D. Goldman, and R. H. Bogner. Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid dispersion granules. *Pharm. Res.* 19:1663Y1672 (2002).
- J. Li, Y. Guo, and G. Zografi. The solid-state stability of amorphous quinapril in the presence of β -cyclodextrins. *J. Pharm. Sci.* 91:229Y243 (2002).
- F. Damian, N. Blaton, R. Kinget, and G. Van den Mooter. Physical stability of solid dispersions of the antiviral agent UC- 781 with PEG 6000, Gelucire 44/14 and PVP K30. *Int. J. Pharm.* 244:87Y98 (2002).
- J. Akbuga, A. Gursoy, and F. Yetimoglu. Preparation and properties of tablets prepared from furosemide-PVP solid dispersion systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14:2091Y2108 (1988).
- Paradkar, A. A. Ambike, B. K. Jadhav, and K. R. Mahadik. Characterization of CurcuminYPVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int. J. Pharm.* 271:281Y286 (2004).
- S. M. Khoo, C. J. H. Porter, and W. N. Charman. The formulation of halofantrine as either non-solubilizing

PEG 6000 or solubilizing lipid based solid dispersions: physical stability and absolute bioavailability assessment. Int. J. Pharm. 205:65Y78 (2000).

- G. Van den Mooter, M. Wuyts, N. Blaton, R. Busson, P. Grobet, P. Augustijns, and R. Kinget. Physical stabilization of amorphous ketoconazole in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone K25. Eur. J. Pharm. Sci. 12:261Y269 (2001).
- D. Law, S. L. Krill, E. A. Schmitt, J. J. Fort, Y. Qiu, W. Wang, and W. R. Porter. Physicochemical considerations in the preparation of amorphous ritonavirVpoly(ethylene glycol) 8000 solid dispersions. J. Pharm. Sci. 90:1015Y1025 (2001).
- M. Emas and H. Nyqvist. Methods of studying aging and stabilization of spray-congealed solid dispersions with carnauba wax. 1. Microcalorimetric investigation. Int. J. Pharm. 197: 117Y1271 (2000).
- S. R. Vipparagunta, K. A. Maul, S. Tallvajhala, and D. W. J. Grant. Solid state characterization of nifedipine solid dispersions. Int. J. Pharm. 236:111Y123 (2002).
- Hirasawa & col, An attempt to stabilize nilvadipine solid dispersion by the use of ternary system, Drug dev. & Ind. Phar., 2003, 29 (9), 997-1004.
- Shimpi S. & col, Stabilization and Improved in Vivo Performance of Amorphous Etoricoxib using Gelucire 50/13; Pharmaceutical Research, 2005, 22(10), 1727-1734.
- Pokharka V & co Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low T_g drug; Powder technology, 2006, 167 (1), 20-25.