

EN EL EXPEDIENTE DE LA SOLICITUD DE PATENTE ACTA P
190100407(PUBLICACIÓN **AR 114396 A1**) PRESENTA OBSERVACIONES
(ART. 28) Y ACOMPAÑA COMPROBANTE DE PAGO DE TASA (**COD.**
301000).

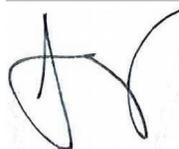
CABA, 25/11/2020

Señor Presidente del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Lic. José Luis Díaz Pérez
S / D

Luis Mariano Genovesi en representación de la **Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA)** según lo acredito con el poder que adjunto, con domicilio en Av. del Libertador 602 - 6º piso, vengo a formular observaciones contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 114396 A1 (P190100407) “Composiciones de liberación sostenida de ácido Bempedóico”** presentada por **ESPERION THERAPEUTICS INC.**, publicada en el Boletín de Patentes nº1105 de ese Instituto, del 02 de setiembre del año 2020.

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

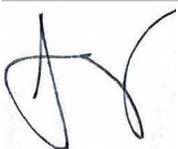


formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de patente publicada. En idéntico sentido, dicha facultad se encuentra prevista en el Artículo 1.1 Capítulo V Parte A “**Directrices sobre patentamiento**”, aprobadas por Disposición 73/2013.

Presunción de obviedad de reivindicaciones respecto a composiciones sobre principios activos conocidos.

En forma preliminar, queremos dejar asentado que –de conformidad con lo establecido en la Resolución Conjunta MI. 118/2012, MS. 546/2012 e INPI 107/2012, en todo coincidentes con la Ley de Patentes- las solicitudes de patente sobre formulaciones/composiciones que contienen principios activos conocidos (como es el caso de autos) se presumen obvias y, por ende, carentes de actividad inventiva.

En efecto, señalamos que uno de los estudios que usual y rutinariamente que se llevan a cabo cuando se dispone de un nuevo principio activo consiste en la elección de las condiciones físicas y químicas correctas de la droga que permitan el desarrollo de un sistema eficaz para su liberación. Estos estudios son conocidos como “preformulación”. El objetivo de los estudios de preformulación es desarrollar un portafolio de información detallada sobre el fármaco que sirva como un sistema de parámetros contra los cuales la formulación pueda ser realizada. En la preformulación se identifican las propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipientes y cómo estos pueden influir en el diseño de la formulación,



método de manufactura, y propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas.

Posteriormente, la formulación usual y rutinaria de un fármaco consiste en el desarrollo de una fórmula farmacéutica en la que interviene el principio activo y otros agentes farmacéuticamente aceptables (excipientes). Implica determinar la forma farmacéutica a desarrollar dependiendo de la vía de administración, la dosificación adecuada del principio activo, la determinación de los excipientes que se van a utilizar, las cantidades en que éstos se hallarán, etc.

Resultan numerosas las composiciones farmacéuticas que son formuladas para que el principio activo se libere en un lugar específico del organismo, pudiendo variar el tiempo de liberación de la droga, ya sea en forma rápida, instantánea o con velocidad modulada. Estas variaciones en el tiempo y forma de liberación de la droga se logran mediante el uso de distintos excipientes, que figuran en bibliografía usual relacionada con el tema, que pueden ser seleccionados dependiendo del tipo de formulación a desarrollar.

Advertimos que la tarea del formulador resulta tan habitual en los laboratorios de galénica que los ejemplos de formulaciones constan en innumerables libros especializados tales como Remington "Farmacia" y Manuales de preformulación de fármacos y de excipientes aptos para la industria farmacéutica.

Recordamos que, en un medicamento, los excipientes son las sustancias auxiliares que ayudan a que el principio activo, que es el que presenta la acción terapéutica, pueda formularse de manera eficaz y agradable para el paciente. Se trata pues de una o más sustancias que se incorporan al



medicamento para facilitar su preparación, conservación o administración. Por lo tanto, aunque los excipientes forman parte del medicamento, al no ser activos farmacológicamente no actúan sobre la enfermedad ni sobre sus síntomas. En consecuencia mal puede yuxtaponerse su acción con la del principio activo.

En verdad, si se tiene en cuenta que para el experto en el arte, la formulación de un fármaco consiste en seleccionar excipientes conocidos que siempre cumplen la misma función dentro de la formulación y se encuentran listados en los libros de uso habitual, es difícil sostener que medie actividad inventiva al momento de realizar una formulación. Aquí se pone de manifiesto que todas las composiciones farmacéuticas que utilicen principios activos conocidos carecen –como regla- de actividad inventiva. El hecho de utilizar excipientes seleccionados de un mismo conjunto, que cumplen siempre la misma función, es lo que las torna obvias a las reivindicaciones de composiciones a la luz de lo ya divulgado.

Por ello, enmarcadas en el propio texto de la ley, las Pautas de Patentabilidad aprobadas por la Resolución Conjunta -cuya validez se cuestiona en autos- han adoptado instrucciones específicas vinculadas con formulaciones/composiciones con el objetivo de evitar y disipar los problemas que tales solicitudes pueden llegar a generar, ajustándolas a nuestro plexo normativo. En particular, las Pautas afirman:

“(ix) Formulaciones y composiciones

*Las reivindicaciones de composiciones o formulaciones
recurren al empleo de principios activos y excipientes o*



vehículos farmacéuticamente apropiados tales como diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y saborizantes.

En algunos casos, una formulación reivindicada se asocia con ciertos efectos, como liberación controlada de la droga en un sitio determinado del organismo. Lograr tales efectos forma parte de la capacidad habitual de una persona versada en formulación de productos farmacéuticos, que puede seleccionar de manuales existentes el excipiente adecuado para lograr el efecto deseado.

Las técnicas de formulación y el conjunto de componentes que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica. Por ejemplo, no es inventivo el uso de agentes estabilizadores en particular (como los reguladores del pH) ni el uso de algunos componentes para modificar la biodisponibilidad de la droga (término que indica la medición de la velocidad real y la cantidad total de droga que llega a la circulación general a partir de una forma farmacéutica administrada), dado que es de amplio conocimiento que la forma farmacéutica utilizada puede afectar la biodisponibilidad.

Las formulaciones y composiciones nuevas como también los procesos para su preparación se deben considerar por regla general obvios teniendo en cuenta el arte previo. La misma regla se aplica en relación con composiciones o formulaciones relacionadas con polimorfos. De igual modo, no se deben considerar admisibles las



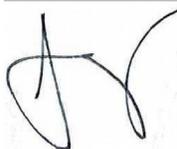
reivindicaciones referidas a parámetros farmacocinéticos (tales como Tmax, Cmax, concentración plasmática), la micronización de un producto conocido o la distribución por tamaño de partículas.

Como excepción, las reivindicaciones sobre una formulación podrían ser aceptables cuando se resuelve, de manera no obvia, un problema de larga data. En este caso se deberá consignar en la memoria la descripción de los ensayos realizados y los resultados obtenidos”.

Asimismo, la presunción de obviedad de este tipo específico de reivindicaciones –formulaciones/composiciones- también es una exigencia que se ajusta y se deriva de los artículos 4 y 6 LP. Si nuestra ley impone que habrá actividad inventiva cuando el proceso creativo o sus resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente, y si nuestra ley excluye de la patentabilidad a la yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, es evidente que es absolutamente razonable, objetivo y ajustada a derecho la presunción de que las formulaciones y composiciones carecen de actividad inventiva y no son patentables.

Falta de actividad inventiva (art. 4º de la Ley de Patentes 24481).

Efectuada la aclaración anterior, señalamos que la supuesta invención divulgada en la solicitud de patente **AR 114396 A1 (P190100407)** tampoco debería ser objeto de



protección en los términos de la legislación vigente en materia de patentes por carecer de actividad inventiva.

En el supuesto caso que ésta fuera concedida, la misma tendría el efecto de otorgar exclusividad por una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende ácido Bempedóico -un principio activo conocido de actividad conocida- conjuntamente con excipientes de uso común en la Industria Farmacéutica para esta clase de composiciones (ampliamente divulgadas en el arte previo).

Recordamos que el solicitante reivindica en la cláusula principal este tipo de formulación farmacéutica de liberación modificada.

“1. Una forma de dosificación oral sólida caracterizada porque comprende:
(i) 30-80” p/p de cido bempedóico; y
(ii) al menos 5%p/p y nno más del 50%p/p de un polimero, donde el polímero comprende Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)”

En la reivindicación 4 el solicitante divulga cuáles son los restantes componentes de la composición, absolutamente todos de uso habitual en las formulaciones de liberación controlada



4. La forma de dosificación oral sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, caracterizada porque el polímero comprende además hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilcelulosa (HEC), etilcelulosa (EC), metilcelulosa (MC), alginato de Na, carboximetilcelulosa de Na, celulosa microcristalina o combinaciones de las mismas.

Además, las **reivindicaciones 16-20** divulga métodos de tratamiento cuyo patentamiento está excluido. Las **reivindicaciones 8-10 y 14** divulgan perfiles de disolución que no son objeto patentable.

Conforme adelantamos en el apartado anterior, el **ácido Bempedóico** es un principio activo que se encuentra en el dominio público en nuestro país. Fue desarrollado por PFIZER /ESPERION PHARMACEUTICS y divulgado en la solicitud de patente **WO 2004/067489 A2** como un agente útil para el manejo de la colesterolemia y de una gran cantidad de enfermedades entre otras Alzheimer, cáncer, hipertensión, etc.

En la página 251 de la memoria descriptiva de la solicitud de patente **WO 2004/067489 A2**, las composiciones de liberación controlada se encuentran divulgadas como una posibilidad de administración de la droga, incluyendo el uso de materiales poliméricos. El solicitante cita diferentes trabajos al respecto con fechas a partir de 1984.

Especialmente se menciona que la administración de la droga puede realizarse en un lugar cercano al área a ser



tratada por ejemplo el hígado, requiriendo sólo una fracción de la dosis sistémica¹

Si analizamos lo explicitado por los autores en la página 1 de la memoria, observaremos que la formulación de **ácido bempedoico de liberación controlada** es presentada como una necesidad para lograr *“aumentar la exposición del principio activo en el hígado sin aumentar la dosis de ácido bempedóico administrada a los pacientes”*. El solicitante menciona en este párrafo algo absolutamente conocido en la química de medicamentos y solucionable para el hombre del oficio que se dedica a formulaciones farmacéuticas en el siglo XXI, ya que a diario debe solucionar este tipo de problemas. Recordemos que los excipientes utilizados en la formulación de fármacos de liberación retardada o controlada son conocidos desde hace muchos años tal como especifican entre otros autores Mahesh Chaubal en *“Polymeric excipients for controlled release applications”* (2005).

En efecto, dicho autor menciona que la tecnología de liberación controlada surge como un camino efectivo para extender el ciclo de vida de la droga mediante el control de su perfil de liberación y que los polímeros presentan una aproximación lógica para obtener dicho control. Señala además que el uso de polímeros en preparaciones farmacéuticas es mencionado en antiguos textos médicos de India y que en la era moderna se inicia a partir de 1930 con el uso de shellac en tabletas de aspirina.

En idéntico sentido, también se encuentra mencionado lo anterior en el paper de Filbey JA, Charles SA, *“Shellac to*

¹ Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp115-138 (1984)

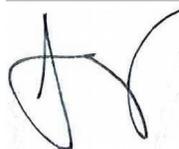


PEGylation: 2500 years of polymers in controlled release drug delivery" Drug, Delivery Tech 2005; 5(6); 64-69.

Por lo expuesto, resulta así extemporánea la explicación que el solicitante formula.

A todo lo expuesto se le suma que en el país han sido publicadas, con anterioridad a la fecha de la prioridad reclamada, numerosas solicitudes de patente que divulgan composiciones de liberación modificada, a modo de ejemplo se seleccionaron:

- La solicitud de patente **P110101685** divulga una composición de liberación controlada que comprende losartan. **Desistida forzosa el 27/12/2019**
- La solicitud de patente **P110104955** divulga una composición farmacéutica de desintegración oral **Desistida forzosa el 18/10/2019**
- La solicitud de patente **P110102067** divulga una formulación de liberación controlada de levetiracetam **Desistida forzosa el 20/05/2020**
- La solicitud de patente **P070104457** divulga composiciones de liberación modificada que comprenden un agente musculo-relajante y un AINE. **Desistida forzosa el 13/09/2017.**
- La solicitud de patente **P090101742** divulga una composición de corticoesteroides de liberación controlada. **Denegada 21/04/2017**
- La solicitud de patente **P080103847** divulga una composición de liberación controlada de azitromicina. **Abandonada 03/12/2014**



Como se puede apreciar, la forma de liberación de una droga es un tema conocido y ampliamente explotado con anterioridad a la fecha de la prioridad invocada en la solicitud **AR 114396 A1 (P190100407)**, que nos ocupa.

La solicitud de patente de autos constituye un claro ejemplo de la presentación de solicitudes de nulo nivel inventivo, que sólo buscan obtener el pasaje al campo privado de principios activos que se encuentran en el dominio público, en este caso **ácido bempedoico** con las consecuencias esperables para el acceso a medicamentos de la población.

Es por esta razón que en la **PARTE C ANEXO IV (ix)** de las **“Directrices para patentamiento”** se explicita que *“En algunos casos, una formulación reivindicada se asocia con ciertos efectos, como liberación controlada de la droga en un sitio determinado del organismo. Lograr estos efectos forma parte de la capacidad habitual de una persona versada en la formulación de productos farmacéuticos, que puede seleccionar de manuales existentes el excipiente adecuado para lograr el efecto deseado. Las técnicas de formulación y el conjunto de componentes que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica (...) Las formulaciones y composiciones nuevas como también los procesos para su preparación se deben considerar por regla general obvios teniendo en cuenta el arte previo.”*

Es así como la bibliografía existente sobre el tema, y los documentos de patente seleccionados abonan nuestra aseveración acerca de la violación del artículo 4 de la ley de patentes. 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". Por ende, la ley de patentes considera que habrá actividad inventiva cuando el proceso creativo o sus resultados no se deduzcan del estado de la técnica en forma evidente para una persona experta normalmente versada en la materia técnica correspondiente (art. 4 inc. d LP).

Al respecto, las Directrices sobre Patentamiento, en el capítulo IV de la Parte C, puntos 9.13 y 9.14, explican que *"es si a la fecha de prioridad de esa reivindicación y considerando el estado de la técnica hasta ese momento, hubiera sido obvio para una persona normalmente versada en la materia arribar a una conclusión comprendida en los términos de la reivindicación. En ese caso, la reivindicación no será inventiva. El término "obvio" se refiere a aquello que no va más allá del progreso ordinario de la tecnología lógico del estado de la técnica".* Asimismo, establecen que *"es justo interpretar cualquier documento publicado a la luz del conocimiento generalmente disponible para una persona normalmente versada en la materia a la fecha de presentación o, cuando corresponda, la fecha de prioridad de la invención".*

La jurisprudencia del fuero civil y comercial federal ha definido a la actividad inventiva afirmando que *"implica la comparación del estado de la técnica con la pretendida invención y la evaluación respecto de si las diferencias entre uno y otro son evidentes para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente"*² y que

² CCCFed III, 26/6/2012, "Novartis AG c/ INPI s/ denegatoria de patente", causa 436/09; y 31/10/2013, "Novartis AG c/ INPI s/ denegatoria de patente", causa 435/09; ver también CCCFed III, 26/11/2016, "Monsanto Technology LLC c/ INPI s/



“jurisprudencia ha destacado que, en virtud de la actividad inventiva, *“la invención no sólo debe procurar una ventaja utilitaria o técnica para la industria, sino que esa ventaja debe ser ‘inesperada’, es decir, ella debe superar lo que la técnica corriente puede realizar”*³.

Consecuentemente, el otorgamiento de un derecho exclusivo respecto de una tecnología está fundado en que el peticionante de la patente aporte al acervo de la sociedad un nuevo conocimiento que se incorporará al dominio público una vez expirada la patente. En ausencia de esta novedad, no hay un aporte que justifique el otorgamiento de la exclusividad implícita en la patente.

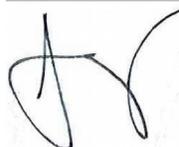
No obstante, este efecto “inesperado” está totalmente ausente en el caso de la solicitud **AR 114396 A1 (P190100407)**. Aún cuando la composición reivindicada no hubiera sido descrita anteriormente en su totalidad, cualquier profesional farmacéutico dedicado a la formulación de fármacos, puede seleccionar los excipientes más adecuados para lograr, utilizando la información revelada con anterioridad a la fecha de la prioridad invocada⁴, la composición farmacéutica reivindicada.

Queda así en evidencia que no existe elemento alguno de actividad inventiva en la obtención de una composición farmacéutica que comprende un principio activo conocido y excipientes farmacéuticamente aceptables, de uso común en la

denegatoria de patente”, causa 8044/07.

³ CCCFed III, 22/10/2013, “Emege S.A. c/ Eskabe S.A. s/ nulidad de patentes”, causa 5.825/2001.

⁴ Remington “Farmacia” cap 94 “Sistemas de liberación sostenida de drogas” página 2535 y siguiente. Ed 19 (1999)



Industria farmaceutica, en la formulación de una composición de liberación modificada.

Por todo lo hasta aquí señalado se debe **rechazar la totalidad del pliego reivindicatorio de la solicitud AR 114396 A1 (P190100407) por ser violatorio del artículo 4 de la ley de patentes al no cumplir con los requisitos de patentabilidad allí establecidos.**

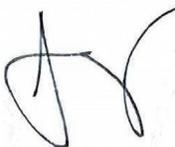
Petitorio:

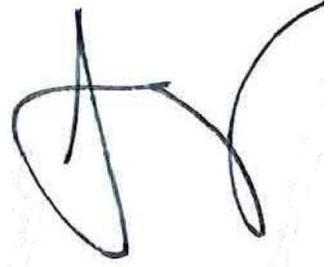
Por todo lo expuesto, solicitamos:

- a) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado.
- b) Se tengan por formulada una observación contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 114396 A1 (P190100407) "Composiciones de liberación sostenida de ácido Bempedóico"** presentada por **ESPERION THERAPEUTICS INC.**, publicada en el Boletín de Patentes nº1105 de ese Instituto, del 02 de setiembre del año 2020.
- 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.

Proveer de conformidad

SERÁ JUSTICIA
CILFA





Luis Mariano Genovesi

