

**EN EL EXPEDIENTE DE LA SOLICITUD DE PATENTE ACTA P 150101656
(PUBLICACIÓN AR 100620 A1) PRESENTA OBSERVACIONES (ART. 28) Y
ACOMPAÑA COMPROBANTE DE PAGO DE TASA (COD. 301000).**

CABA, 21 de febrero de 2019

Señor Presidente del
Instituto Nacional de la Propiedad Industrial
Dr. Dámaso Pardo
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 0100620 A1 (P150101656) *“Sales de adición de (S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-F][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo”*, presentada por ADMIRALL S.A. publicada en el Boletín de Patentes 910 de ese Instituto, del 19 de octubre de 2016.

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 Artículo 1.1 Capítulo V Parte A **“Directrices sobre patentamiento”**, aprobadas por Disposición 73/2013.

Aclaración: Se deja constancia que el día 23 de noviembre de 2016 fue presentado por CILFA el pedido de copia del texto de la presente solicitud de patente, cuya entrega fue realizada por el INPI el día 26/01/2017, correspondiendo para su análisis 34 días hábiles. Se adjunta el proveído correspondiente

→ Violación del artículo 4 de la LP

- ✓ La presente solicitud guarda relación con la solicitud de patente **AR 100619 A1 (P150101655)** donde se divulgan combinaciones de distintos principios activos.

1. Falta de novedad.

En este caso el ejercicio de los derechos que conferiría la solicitud **AR 0100620 A1 (P150101656)**, en el supuesto caso que ésta fuera concedida, tendría el efecto de proteger sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto anteriormente conocido, de actividad conocida.

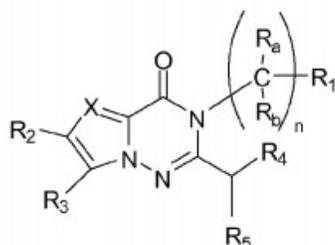
De acuerdo por lo informado por el solicitante en la solicitud **W02012/146666** equivalente a la solicitud nacional **AR 086144 A1 (ADMIRALL)** se divulgan derivados de pirrolotriazinona.

En la reivindicación principal de dicha solicitud de patente PCT se divulga mediante una fórmula Markush una familia de compuestos que incluye al compuesto denominado **LAS191954**, que

no es otro que el compuesto cuyas sales cristalinas derivadas de ácido sulfónico se presentan como novedosas e inventivas en la solicitud de patente **P150101656 (AR100620 A1)** que nos ocupa.

En la reivindicación principal de la solicitud **W02012/146666** se puede leer

1. A compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, or solvate, or N-oxide, or stereoisomer or deuterated derivative thereof:



Formula (I)

wherein,

X represents a nitrogen atom or a -CR₆ group;

n represents 0, 1, 2 or 3;

En la página 7 último párrafo de la memoria, los autores mencionan que la invención está dirigida a los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, N-Óxidos o estereoisómeros derivados.

De más está decir que el sólo hecho de nombrar en forma genérica las “sales” de todos los compuestos divulgados, un derivado obvio de obtener para el hombre del oficio, lesiona la novedad de la supuesta invención de la solicitud **AR 0100620 A1 (P150101656)** debido a que las sales que se revelan

en la solicitud nacional ya habían sido divulgadas a la fecha de la prioridad invocada por el documento **WO 2009/075784**.

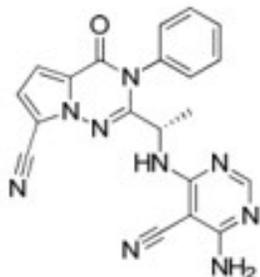
En la **Parte C, Capítulo IV 7.4** de las **Directrices sobre Patentamiento**, se expresa que la divulgación de la invención, en un documento del arte previo, puede ser implícita en el sentido que llevando a cabo la enseñanza del arte previo, la persona experimentada llegaría inevitablemente al resultado que cae dentro de los términos del objeto reivindicado en la solicitud.

Por eso consideramos que la sola mención de las sales de todos los compuestos divulgados, mediante una estructura Markush, en la reivindicación principal de la solicitud **WO2009/075784**, lleva indiscutidamente al hombre del oficio a obtener las sales del compuesto **(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-F][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo**, divulgadas en la solicitud **AR 0100620 A1 (P150101656)** particularmente porque es ésta una tarea rutinaria en la síntesis de principios activos, los que son mayoritariamente derivatizados en forma de sales como forma de modificar su solubilidad en agua, regla de oro en la preformulación de fármacos.

Es así, que de la simple lectura de la solicitud **AR 0100620 A1 (P150101656)**, surge de manera irrefutable que la misma no cumple con los requisitos de patentabilidad que exige la Ley 24.481.

Además, al compuesto (LAS 191954) cuyas sales de adición se pretende proteger en la solicitud que nos ocupa,

(S)-2-(1-(6-Amino-5-cyanopyrimidin-4-ylamino)ethyl)-4-oxo-3-phenyl-3,4-dihydropyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine-7-carbonitrile (30)



LRMS (m/z): 398 (M+1)⁺.

le fue concedida una designación de orphan drug (EU/3/14/1335) por la European Commission el 15/10/2014.

Consideramos que **el señor Examinador debe rechazar la totalidad del pliego reivindicatorio por carecer de novedad el objeto de la presentación, de acuerdo con lo exigido por el artículo 4 de la LP**

2. Falta de actividad inventiva

Aun cuando el solicitante logre sortear el problema de la falta de novedad de la supuesta invención, la solicitud **AR 0100620 A1 (P150101656)** no podría prosperar por carecer de nivel inventivo como se demostrará.

De hecho, **en la cláusula principal de la solicitud del caso, el solicitante pretende obtener protección sobre**

“1.Una sal de adición cristalina y farmacéuticamente aceptable de (S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)

etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-F][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo con derivados del ácido sulfónico seleccionados de ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico y ácido para-toluensulfónico y los solvatos farmacéuticamente aceptable de las mismas”

Señor Examinador la reivindicación principal es falta de claridad debido a que se intenta proteger varias sales de una misma sustancia en una única reivindicación.

El solicitante menciona en la página 4 segundo párrafo de la memoria que los compuestos descritos en la solicitud de patente **W02012/146666 (AR 086144 A1)** presentan un panorama polimórfico complejo con numerosas formas cristalinas, por lo que es necesario obtener inhibidores de PI3Ks física y químicamente estables *“con un punto de fusión relativamente alto y que no presenten polimorfismo”*, evidentemente esto último es imposible a menos que intente trabajar con el amorfo que no es el caso, teniendo en cuenta que menciona la obtención de sales cristalinas.

En el siglo XXI resulta ocioso hacer estas elucubraciones y dejarlas por escrito ya que es un conocimiento muy antiguo en el campo farmacéutico, donde existe una vasta bibliografía dedicada al tema, particularmente porque la selección de las sales adecuadas es algo que se realiza en la etapa de preformulación.

En realidad es mucho antes, en el momento de síntesis del producto activo, que la obtención de la sal adecuada

(clorhidratos, sulfatos, etc.) se utiliza como metodología habitual de extracción y purificación de las drogas.

Es una metodología habitual a tal punto, que la formación de sales es de los temas comunes en los trabajos prácticos de las carreras el área químico-farmacéutica y forma parte del conocimiento propio del profesional del área.

Es conocido por el hombre del oficio que los principios activos se obtienen generalmente como base libre o se les da el tratamiento de sal en la forma convencional, es decir aislando y purificando dicha sal. Este aislamiento y purificación son realizadas mediante las operaciones químicas usuales para un técnico en la materia de nivel medio como: extracción, concentración, evaporación, cristalización, filtración, recristalización o una variedad de técnicas cromatográficas.

Es por esa razón que queremos señalar, señor Examinador, que es ampliamente conocido por el hombre del oficio, un químico orgánico de nivel medio, que la salificación de una base es una operación sumamente común en la química orgánica y en consecuencia, carece de actividad inventiva.

Cabe resaltar que a la fecha de la prioridad invocada, un profesional de conocimientos medios que se ocupa de la síntesis de compuestos no puede ignorar este hecho, sobre todo sabiendo que el diseño y selección de una sal apropiada para una nueva entidad química, es el primer paso que se realiza cuando la misma muestra actividad biológica. Se encuentra descrito en los textos de uso común en los cursos

de química, que a través de las sales se pueden modificar las condiciones de solubilidad en agua de un compuesto, principal factor que determina su velocidad de disolución, también mediante un cambio de sales puede ser modificada su higroscopicidad, su estabilidad y su biodisponibilidad.

(Remington "Farmacia" tomo 1 cap. 34, 19 ed. 1995, Editorial Médica Panamericana).

Es de hacer notar, que el técnico de nivel medio conoce, también porque lo experimentó, que la formación de sales en el caso de estructuras complejas, muchas veces es un procedimiento que requiere una elección de solventes particular, como así también de condiciones de aislamiento y purificación algo más trabajosas que una simple mezcla, aunque no por ello se deberá considerar que éstas son inventivas, ya que ese tipo de actividad es de rutina para el hombre del oficio.

Como se puede intuir, resulta obvio para cualquier hombre del oficio, ante toda la bibliografía existente a la fecha de prioridad invocada por la solicitud que nos ocupa, intentar obtener las mejores condiciones de biodisponibilidad y manufactura para el compuesto en estudio, a través de la formación de sales.

No debemos olvidar que las distintas sales de una misma sustancia que se puedan obtener, en este caso las sales del compuesto ***(S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-F][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo*** no modifican la actividad farmacológica de la base libre.

Es por esa razón que en la **Resolución Ministerial Conjunta/2012** (VI) se consideran elementos químicamente relacionados las sales ésteres, éteres y otros derivados de sustancias conocidas y dispone que *“Nuevas sales de principios activos conocidos, ésteres de alcoholes conocidos, y otros derivados de sustancias conocidas (tales como amidas y complejos) se consideran como la misma sustancia ya conocida en el estado de la técnica y no son patentables.”*

Por todo lo mencionado, el señor Examinador debería rechazar la solicitud de patente **AR 0100620 A1 (P150101656)** por carecer de actividad inventiva.

Cabe señalar, para reforzar nuestra presentación, que 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 0100620 A1 (P150101656)**. Aún cuando las sales reivindicadas no hubieran sido descritas anteriormente en su totalidad, cualquier técnico con conocimientos medios, podría sintetizar los

compuestos aquí divulgados, sin que mediara gran número de ensayos, porque domina las operaciones unitarias fundamentales para esta labor.

Sin perjuicio de lo hasta aquí expresado, debemos señalar además que la presente solicitud es violatoria del artículo 20 de la ley de patentes en vigor, por cuanto en dicho artículo se expresa:

“...Asimismo, deberá incluir el mejor método conocido para ejecutar y llevar a la práctica la invención, y los elementos que se empleen en forma clara y precisa.

Los métodos y procedimientos descritos deberán ser aplicados directamente en la producción.”

De más está decir señor Examinador, que los procedimientos descritos por el inventor en la presente solicitud resultan imposibles de ser llevados a planta, es decir no pueden ser aplicados directamente a la producción, ya que en todos los casos revelados en la memoria descriptiva (tres ejemplos) se trata de **métodos de laboratorio**, que utilizan la escala de los mg para realizar el procedimiento de síntesis y no menciona el rendimiento de la operación, tampoco si la sal fue purificada.

Nos preguntamos cuál es el objetivo de intentar obtener protección por derivados de estas características, ya divulgados al mencionar en la solicitud de patente original *“sus sales farmacéuticamente aceptable”*, posiblemente sólo inventar patentes para impedir la competencia.

No obstante, la información dista de ser completa, ya que no se divulga si los productos obtenidos en cada caso se encuentran puros, si son anhidros o se encuentran solvatados, Por todo lo anteriormente mencionado el Señor Examinador debe rechazar la totalidad del pliego reivindicatorio de la solicitud de patente **AR 0100620 A1 (P150101656)** por no cumplir con los requisitos de patentabilidad exigidos en el artículo 4, y ser violatorio del artículo 20 y del artículo 22 de la LP.

Las “Directrices sobre Patentamiento” (B0 19/12/2003) Parte C, cap II, apartados 3.1.2,3.12 señala que *“La descripción deberá indicar explícitamente la forma en la cual la invención puede explotarse en la industria...”*

En el presente caso no sólo la supuesta invención no se encuentra adecuadamente soportada en la memoria, sino que resulta insuficiente su descripción.

Señor Examinador, es de dominio público en el ambiente de los técnicos de una planta farmoquímica y cualquier estudiante de los últimos años de la carrera de Química también conoce, el problema de escala que existe al variar las cantidades de reactivos y solventes en un procedimiento de síntesis, cuando se debe pasar del laboratorio, cuya escala es en gramos (no ya mg) a ensayos en planta piloto y de allí a planta; problema que muchas veces puede ser de difícil o imposible solución.

Reiteramos que, considerando los argumentos hasta aquí expuestos, **el Señor Examinador debería rechazar el pliego reivindicatorio de la solicitud de patente AR 0100620 A1**

(P150101656) por ser violatorio del artículo 4, del artículo 20 y del artículo 22 de la ley de patentes. Se deberá tener presente, además, que el pliego reivindicatorio no se encuentra soportado adecuadamente en la memoria y que la divulgación de la invención es insuficiente.

Petitorio:

Por todo lo expuesto, solicitamos:

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

- b) Se tengan por formuladas observaciones contra la procedencia de la solicitud de patente contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 0100620 A1 (P150101656)** "*Sales de adición de (S)-2-(1-(6-amino-5-cianopirimidin-4-ilamino)etil)-4-oxo-3-fenil-3,4-dihidropirrolo[1,2-F][1,2,4]triazina-5-carbonitrilo*", presentada por ADMIRALL S.A. publicada en el Boletín de Patentes 910 de ese Instituto, del 19 de octubre de 2016.

- 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

Eduardo R. Franciosi Bañón