

EN EL EXPEDIENTE DE LA SOLICITUD DE PATENTE ACTA P 140104731  
(PUBLICACIÓN AR 098808 A2) PRESENTA OBSERVACIONES (ART. 28) Y  
ACOMPaña COMPROBANTE DE PAGO DE TASA (COD. 301000).

---

26 de febrero de 2016

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

Eduardo Raúl Franciosi Bañón 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 098808 A2 (P140104731) *“Una forma de dosificación farmacéutica de fusión instantánea que se desintegrará en la boca en un tiempo de 25 segundos”* presentada por OTSUKA PHARMACEUTICALS publicada en el Boletín de Patentes nº891 de ese Instituto, del 15 de junio 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 la entrega de la copia del texto de la presente solicitud fue realizada por el INPI el día 14/09/2016, a esta solicitud le corresponde un proveído que acredite la suspensión del plazo para la presentación de observaciones hasta que una copia de la misma fuera entregada, restando 48 días hábiles, para cumplimentar dicho plazo de presentación.

Se acompaña el proveído correspondiente

- **Incumplimiento de los requisitos de patentabilidad según el artículo 4º de la Ley de Patentes 24.481 y modificaciones**

#### **1. Falta de novedad**

Es importante mencionar que el ejercicio de los derechos que conferiría la solicitud **AR 098808 A2 (P140104731)**, en el supuesto caso que ésta fuera concedida, tendría el efecto de otorgar exclusividad por una composición farmacéutica que comprende **ARIPIPRAZOL** y excipientes de uso común en la industria farmacéutica, composición que consideramos ya se encuentra divulgada en el arte previo.

→ Queremos destacar que la solicitud **AR 098808 A2 (P140104731)** presentada el 18/12/2014 es divisional de la solicitud madre **AR 036658 A1 DENEGADA** el 11/11/2014

Señor Examinador, **Aripiprazol** es un principio activo que pertenece al dominio público en nuestro país, porque fue

originalmente sintetizado en la década del 80 y posteriormente divulgado en la patente **US 5, 006,528 (1991)** como agente antipsicótico atípico, útil en el tratamiento de la esquizofrenia.

Por esa razón, son numerosas las publicaciones de documentos de patente que divulgan formulaciones farmacéuticas que comprenden aripiprazol como principio activo, aunque el solicitante no menciona ninguna de ellas en la memoria descriptiva de la solicitud **AR 098808 A2 (P140104731)**

Interesa particularmente señalar que en el país han sido publicadas varias solicitudes de patente, presentadas por mismo solicitante (OTSUKA), que divulgan distintas formas polimórficas de aripiprazol así como las composiciones que las comprenden tanto de administración oral como parenteral.

La nueva formulación presentada, como se puede apreciar a partir de la simple lectura de la memoria muestran sobre todo la misma actividad farmacológica que todas las composiciones farmacéuticas de aripiprazol que se encuentran en el arte previo, son utilizadas como agente antipsicótico en el tratamiento de la esquizofrenia, tal como explicita el solicitante en cada caso. La única diferencia es la selección de agentes superdesintegrantes para favorecer la desintegración instantánea del comprimido que, como señala el solicitante en la página 1 segundo párrafo, es una necesidad ampliamente reconocida cuando no hay agua disponible.

Debemos señalar que ya habían sido formuladas composiciones para ser administradas sin agua

1. la solicitud de patente **WO 1999/059544** (Takeda) en la que se explicita que la formulación, cuya desintegración se efectúa en menos de 60 segundos, es apta para ser administrada sin agua a las personas mayores. En dicha formulación se utiliza manitol, copolímeros de metacrilato, celulosa microcristalina, croscarmelosa, etc. (ver anexo) que no se diferencian de los excipientes utilizados en la solicitud **AR 0988080 A2 (P140104731)** que nos ocupa

Con respecto a las características del aripiprazol utilizado en las formulaciones el solicitante, en la página 2 tercer párrafo de la memoria de la solicitud **AR 096131 A1 (P140101759)** menciona que el cristal de aripiprazol anhidro presenta alta higroscopicidad y por supuesto tiende a hidratarse, disminuyendo su nivel de disolución que como todos sabemos conlleva una disminución de la biodisponibilidad.

El solicitante también menciona que los cristales hidratados muestran baja solubilidad y biodisponibilidad en personas con bajo nivel de ácido estomacal (aparentemente una característica de los pueblos asiáticos).

En este punto queremos mencionar las solicitudes de patente que se encuentran publicadas en el país y **divulgan distintas formas polimórficas de aripiprazol**

1. la solicitud de patente **AR 045672 A1 (P040103337)** HETERO DRUGS, se encuentra DF desde el **06/08/2015**

En esta solicitud se divulgan las formas cristalinas **Forma I, Forma II** de aripiprazol cristalino y **Formas A, B, C y D** del clorhidrato de aripiprazol

2. La solicitud de patente **AR 046142 A1** (BRISTOL MYERS) **en trámite** divulga un procedimiento para fabricar aripiprazol con determinado tamaño de partícula.

3. La solicitud de patente **AR 033485 A1 (P020103511)** OTSUKA, **DENEGADA el 30/08/2010**

En esta solicitud se divulgan nuevas formas cristalinas de aripiprazol identificadas como **Forma A, B, C, D, E, F, y G.**

4. La solicitud de patente **AR 056503 A2** OTSUKA, divisional de la solicitud madre AR 033485 A1, fue **DENEGADA el 30/08/2010**

En esta solicitud se divulgan los crisales anhidros Forma C de aripiprazol

5. La solicitud de patente **AR 073111 A2** OTSUKA, divisional de la solicitud madre AR 033485 A1, fue **DENEGADA el 17/12/2015**

En esta solicitud se divulga una composición farmacéutica que comprende crisales de aripiprazol de baja higroscopicidad obtenidos a partir de la granulación húmeda de crisales de hidrato de aripiprazol convencionales (?) y posterior secado.

6. La solicitud de patente **AR 077635 A2** OTSUKA, divisional de la solicitud madre AR 033485 A1, fue **DENEGADA** el **21/04/2015**

En esta solicitud se divulgan cristales del hidrato A de aripiprazol

7. La solicitud de patente **AR 087544 A2** OTSUKA, divisional de la solicitud madre AR 033485 A1, fue **DENEGADA** el **23/07/2015**

En esta solicitud se divulgan cristales de aripiprazol anhidro B

8. La solicitud de patente **AR 053359 A1** MEDICHEM, se encuentra **DESISTIDA FORZOSA** desde el **11/05/2009**

En esta solicitud se divulga la síntesis de la forma cristalina J de aripiprazol, que puede molerse y ser utilizada en formulaciones farmacéuticas sin problema de cambio de estructura.

Como el señor Examinador podrá apreciar **las solicitudes de patente que divulgan la forma A hidratada de aripiprazol y la forma B anhidra han sido denegadas en el país, al igual que la solicitud que divulga una composición farmacéutica que comprende cristales de aripiprazol de baja higroscopicidad.**

A partir de lo expresado por el solicitante ¿son éstos los componentes de la formulación que se intenta proteger en la solicitud de patente P140104731?

Si se tiene en cuenta los ejemplos de la memoria, en aquellos en los que figura aripiprazol **no queda claro cuáles son los cristales de aripiprazol utilizados.**

Señor Examinador ¿Cuál es o puede ser el polimorfo de aripiprazol conocido? Todos pueden ser tratados de igual forma para obtener la forma de dosificación divulgada? Es una incógnita para nosotros, porque en la memoria descriptiva **no se especifica el cristal utilizado, sino que se mencionan métodos de obtención de los diferentes polimorfos entre los que se encuentra el cristal hidratado A y el anhidro B.**

9. Además, la solicitud de patente **AR 067747 A1 (en trámite)**, divulga, en las reivindicaciones 24 y 25, un método para producir formulaciones liofolizadas de hidrato A y un método para producir formulaciones liofilizadas anhidras en las que parte de un monohidrato de aripiprazol.

También se divulga en esta solicitud que el diámetro de partícula varía de 10  $\mu\text{m}$  a 1  $\mu\text{m}$ .

Señor Examinador, estamos frente a un caso de evergreening característico, que busca perpetuar la vida de un compuesto que, en nuestro país, se encuentra en el dominio público como ocurre con aripiprazol, presentando nuevas formas farmacéuticas que utilizan aripiprazol, una más de las cuales es la divulgada en la solicitud **AR 098808 A2 (P140104731)** sin saber a ciencia cierta cuál de los polimorfos de aripiprazol utiliza.

En la **Resolución Ministerial Conjunta 2012** queda expresado que no son admisibles las reivindicaciones de nuevas formas polimórficas, tampoco aquellas que describen el método de obtención de las mismas.

Con respecto a las composiciones farmacéuticas que comprenden a las distintas formas polimórficas de una misma sustancia expresamente se señala, en el punto 4-ix de dicha resolución, que: *“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.”*

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”

No hay novedad cuando se ha divulgado el conocimiento reivindicado antes de la fecha de solicitud o su prioridad. La divulgación incluye hacer accesible al público tal conocimiento por cualquier medio “de difusión o información”.

**De acuerdo con lo mencionado anteriormente son muchas las formulaciones de Aripiprazol en las que se encuentran comprendidos distintos polimorfos de dicho activo, hecho que lesiona la novedad de la supuesta invención divulgada en la solicitud AR 098808 A2 (P140104731) cuyo rasgo característico es utilizar aripiprazol o sea cualquiera de los cristales antes mencionados con excipientes particulares para formular**

**un comprimido de disolución instantánea en menos de 25 segundos.**

Por todo lo hasta aquí señalado **el señor Examinador debería rechazar la totalidad del pliego reivindicatorio de la solicitud de patente AR 098808 A2 (P140104731) por carecer de novedad y ser violatorio del art. 4 de la ley de patentes.**

## **2. Falta de actividad inventiva**

Aunque el solicitante lograra soslayar el proble relacionado con el requisito de novedad exigido por el art. 4 LP, esta solicitud no podría prosperar por carecer de mérito inventivo de acuerdo con el artículo de la LP mencionado.

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 098808 A2 (P140104731)**. 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 invocada, la composición farmacéutica reivindicada.

Particularmente cuando en el arte previo se pueden seleccionar documentos como el anteriormente mencionado **WO 1999/059544** (Takeda)

- En la solicitud **EP 1813275** (publicada en agosto de 2007) también se divulga una composición farmacéutica de liberación controlada de lansoprazol con cubierta entérica que puede ingerirse sin agua.
- También la solicitud **US2005/0053660 A1** toma el tema de pellets con recubrimiento entérico, indicando las bonanzas de trabajar con copolímeros de metacrilato.

Debemos entonces remarcar que la aplicación del conocimiento de un profesional habituado al desarrollo galénico de formulaciones farmacéuticas permite, sin necesidad de experimentación costosa o especial, lograr la composición farmacéutica reivindicada utilizando los excipientes adecuados para cada formulación.

- Además en la base de datos nacional se encuentra publicada la patente **AR 019935 B1 concedida el 29/03/2011**, que divulga una composición sólida de desintegración rápida para que pueda ser fácilmente administrada a ancianos y niños sin necesidad de agua

No existe elemento alguno de actividad inventiva en la obtención de una composición farmacéutica que comprende un

principio activo conocido desde hace más de 20 años que utiliza excipientes farmacéuticamente aceptables, de uso común, en la formulación de una composición que contiene ARIPIPRAZOL de desintegración rápida para ser administrada sin necesidad de agua

Es por esta razón que en la **Resolución Ministerial Conjunta (iX)** se explicita que “... *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 (...)*”

Para continuar especificando que “...*no se deben considera admisibles las reivindicaciones referidas a parámetros farmacocinéticos (tales como T<sub>max</sub>, C<sub>max</sub>, concentración plasmática), la micronización de un producto conocido, la distribución por tamaño de partículas. Como excepción las reivindicaciones sobre una formulación podrían ser aceptadas 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*” . Como el señor Examinador podrá apreciar no es el caso que nos ocupa.

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.

Reiteramos que la solución propuesta por los autores al problema planteado, está en condiciones de ser lograda por cualquier profesional farmacéutico o químico que se encuentre

dedicado a la formulación de fármacos, teniendo en cuenta la bibliografía que se encuentra publicada al respecto.

Por lo demostrado, la pretendida invención de la solicitud AR 098808 A2 (P140104731) carece del requisito de actividad inventiva que exige el art. 4º de la ley de patentes en vigor.

No obstante, el solicitante reivindica en la cláusula principal este tipo de formulación farmacéutica.

1. Una forma de dosificación farmacéutica de fusión instantánea que se desintegrará en la boca en un tiempo dentro de los 25 segundos, caracterizada porque comprende un medicamento, dos superdesintegrantes, un agente de dispersión y un aglutinador en una cantidad desde 10% a 50% en peso basado en el peso total de dicha forma de dosificación, en donde dicho medicamento es aripiprazol en una cantidad desde 0.5% a 30% en peso basado en el peso total de dicha forma de dosificación, y en donde dicho agente de dispersión es silicato de calcio en una cantidad desde 20% a 70% en peso basado en el peso total de dicha forma de dosificación, y en donde dichos superdesintegrantes son crospovidona y croscarmelosa sodio, donde basado en el peso total de dicha forma de dosificación, dicha crospovidona comprende de 6 a 8 por ciento en peso y dicha croscarmelosa sodio comprende de 2 a 4 por ciento en peso.

La reivindicación principal es poco clara en relación al alcance de la misma ya que términos ambiguos como "*aripiprazol*", donde se incluyen la totalidad de los polimorfos conocidos de aripiprazol, **o sólo se refiere en forma ambigua al hidrato A y/o al anhidro B ?**

De este modo, producto de la amplitud con que se construye la reivindicación, se podría generar un sinnúmero de formulaciones, teniendo en cuenta las posibles combinaciones entre los distintos excipientes y los polimorfos de aripiprazol, por lo que resulta lesiva del art. 22 LP. Estas formulaciones no poseen un soporte adecuado en la memoria.

De más está repetir que la solución aquí propuesta, para una formulación estable de aripiprazol ya era conocida, unido a que los excipientes que figuran en los ejemplos de la memoria son los mismos que se utilizan habitualmente en esta clase de formulaciones, por lo que carece absolutamente de actividad inventiva el objeto de la reivindicación principal.

Consideramos que tal como lo expresa el Dr. C. Correa en su artículo (*Le monde Diplomatique*) el solicitante no intenta patentar una invención sino inventar una patente que le permita expulsar del mercado a competidores que se encuentren comercializando fármacos que comprendan aripiprazol como principio activo, cuando éste se encuentra en el dominio público en el país.

**Por lo anteriormente demostrado, el señor Examinador debe rechazar la totalidad del pliego reivindicatorio de la solicitud AR 098808 A2 (P140104731) por ser violatorio del**

artículo 4 de la ley de patentes, al no cumplir con los requisitos de patentabilidad y del artículo 22 de la LP.

**Petitorio:**

Por todo lo expuesto, solicitamos:

- a) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado.
  
- b) Se tenga por formulada una observación contra la procedencia de la solicitud de patente **AR 098808 A2 (P140104731)** *“Una forma de dosificación farmacéutica de fusión instantánea que se desintegrará en la boca en un tiempo de 25 segundos”* presentada por OTSUKA PHARMACEUTICALS publicada en el Boletín de Patentes nº891 de ese Instituto, del 15 de junio 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

Bañón

Eduardo R. Franciosi