

FORMULA LLAMADO DE ATENCION

Ref: Solicitud AR 112213 A1 (P20180101799).

Buenos Aires, 8 de julio de 2025.-

Señor Presidente del

Instituto Nacional de la Propiedad Industrial

Carlos María Gallo

Señor Comisario Administración Nacional de Patentes

Instituto Nacional de la Propiedad Intelectual

Dr. Eduardo Arias.

S / D

FRANCAVILA, AMILCAR ALEJANDRO, DNI 17.726.643, en mi caracter de Presidente de la Fundación Grupo Efecto Positivo, Nro. de Personería Jurídica 0000627 inscripta en la Inspección General de Justicia con domicilio en calle Alberti 293 5to A de Ciudad Autónoma de Buenos Aires, con el patrocinio letrado de la **Dra. MARÍA LORENA DI GIANO**, abogada, inscripta al T° 060 F° 508 de la CFAMDP, matrícula de Agente INPI PI 2249; venimos a formular llamado de atención contra la procedencia de la solicitud de patente **AR112213A1 (P20180101799)** denominada **"COMPRIMIDO MULTICAPA QUE COMPRENDE DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA"** fue presentada por **JANSSEN SCIENCES IRELAND UC y VIIV HEALTHCARE COMPANY** en Argentina el **28/06/2018**, con fecha de publicación **02/10/2019** y demanda prioridad ante las solicitudes **US62/527,169 (30/06/2017)**, **US62/535,290 (21/07/2017)**, **GB1717131.5 (18.10.2017)**, **GB1719377.2 (22.11.2017)**, **US62/589,576 (22.11.2017)** y **GB1806490.7 (20.04.2018)**.

1.- Objeto del Llamado de Atención:

Venimos por este medio a solicitar a la **Administración Nacional de Patentes** que rechace la solicitud de referencia atento que como se demostrará más adelante, la materia reivindicada carece de novedad y actividad inventiva de acuerdo con el arte previo, y su aplicación para tratar infecciones virales, en particular

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
T° IX F° 508 C. F. A. M. D. P.
T° 060 F° 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

infecciones por VIH, forma parte del estado de la técnica. Así mismo la solicitud carece de suficiencia descriptiva, es decir, no cumple con los requisitos de patentabilidad de la ley de Patentes de Invención y Modelos de Utilidad Nro. 24.481, su decreto reglamentario 260/96 y demás normas complementarias vigentes. A continuación se describen las razones de hecho y de derecho que ameritan esta presentación.

2.- Legitimación-Personería-Oportunidad:

Conforme con el art. 28, último párrafo de la ley 24481 y modif. (T.O Dec. 60/96) "cualquier persona" puede formular observaciones fundadas respecto de una solicitud de patente publicada. Estas observaciones deberán consistir en la falta o insuficiencia de los requisitos legales para su concesión (en la falta de novedad, falta de aplicación industrial, falta de actividad inventiva o ilicitud del objeto de la solicitud).

La Ley de Patentes de Invención otorga legitimación a personas jurídicas para actuar en defensa de derechos e intereses colectivos y difusos, como es el caso de la organización oponente.

La legitimación para presentar el presente llamado de atención surge del estatuto de la organización presentante (que se acompaña con la presente) y se agrega además que la Fundación Grupo Efecto Positivo tiene amplia experiencia en el área del acceso a medicamentos en la región Latinoamericana y principalmente trabaja en promover y garantizar que las personas que viven con vih/sida accedan a tratamientos asequibles y de calidad.

Fundación Grupo Efecto Positivo (Fundación GEP), es una organización civil sin fines de lucro, con Nro. de Personería Jurídica 0000627 inscrita en la Inspección General de Justicia, del Ministerio de Justicia y Derechos Humanos de la Nación Argentina. Los objetivos de la fundación son: 1. Contribuir a reducir el riesgo de transmisión del vih y otras enfermedades de transmisión genital desde una perspectiva de salud integral, respetando el enfoque de género y en el marco de los Derechos Humanos; 2. Incidir en el ámbito político para mejorar la calidad de vida de las personas con vih; 3. Promover el debido ejercicio de los Derechos Humanos de las personas con vih y otras personas afectadas; 4. Promover la inclusión social de las personas más vulnerables al vih y al sida; 5. Reducir el estigma y la discriminación asociados con el vih-sida; 6. Promover el acceso a la información, a los insumos de prevención y tratamiento del vih, y sus coinfecciones; y 7. Contribuir a mejorar la adherencia a los tratamientos del vih y co-infecciones, infecciones concomitantes, y

Dra. M. Mariana Di Blasi
ABOGADA
Tº IX Fº 59 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249 3302974
2 de 17

otras infecciones de transmisión genital. 8. Promover y garantizar el acceso a medicamentos y tratamientos asequibles y de calidad.

3.- Fundamentos del Llamado de Atención:

La presente solicitud **"COMPRIMIDO MULTICAPA QUE COMPRENDE DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA"** fue presentada por **JANSSEN SCIENCES IRELAND UC y VIIV HEALTHCARE COMPANY** en Argentina el **28/06/2018**, con fecha de publicación **02/10/2019** y demanda prioridad ante las solicitudes **US62/527,169 (30/06/2017)**, **US62/535,290 (21/07/2017)**, **GB1717131.5 (18.10.2017)**, **GB1719377.2 (22.11.2017)**, **US62/589,576 (22.11.2017)** y **GB1806490.7 (20.04.2018)**.

Se describe una composición farmacéutica en forma de tableta bicapa comprendiendo dolutegravir sódico y clorhidrato de rilpivirina.

A) Consideraciones iniciales: Exclusión de patentabilidad y falta de actividad inventiva.

La presente solicitud, en su presentación vigente, pretende proteger una composición farmacéutica de un comprimido multicapa que comprende dolutegravir y rilpivirina.

La memoria descriptiva original de la solicitud hace referencia a detalles de la formulación de la composición, parámetros farmacocinéticos de la misma, algunas interacciones medicamentosas y fármacos contraindicados. Además, se describen los resultados de los ensayos clínicos **SWORD-1 Y 2** que determinaron la eficacia de la combinación dolutegravir con rilpivirina (separados) en pacientes viralmente suprimidos. Se describen finalmente los estudios de bioequivalencia para la combinación en dosis fija (DFG) versus los comprimidos separados (utilizados en los ensayos clínicos).

En este sentido, el solicitante refiere que se necesitan combinaciones en dosis fija de dolutegravir y rilpivirina en el mismo comprimido para aumentar así la adherencia al tratamiento por ser estables y de fácil administración.

La solicitud cuenta con **2 (dos)** reivindicaciones cubriendo una composición farmacéutica:

- 1. Una tableta bicapa que comprende: a) una primera capa y b) una segunda capa; 5 la tableta caracterizada porque dicha primera capa que comprende dolutegravir sódico**

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. E. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249


3302974
3 de 17

y dicha segunda capa que comprende clorhidrato de rilpivirina, en donde dicha primera

Ingrediente	Masa (mg)
<i>Intragranular</i>	
<i>Dolutegravir sódico</i>	52,62
<i>D-manitol</i>	145,38
<i>Celulosa microcristalina</i>	60,00
<i>Povidona K29/32</i>	15,00
<i>Glicolato de almidón de sodio</i>	15,00
<i>Agua purificada</i>	Cantidad Suficiente para (c.s.p.)
<i>Extragranular</i>	
<i>Glicolato de almidón de sodio</i>	6,00
<i>Fumarato de estearilo de sodio</i>	6,00

capa y dicha segunda capa están en contacto directo, y la primera capa comprende:

y la segunda capa comprende:


 Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 1º 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 33349

<i>Ingrediente</i>	<i>Masa (mg)</i>
<i>Clorhidrato de rilpivirina</i>	<i>27,50</i>
<i>Monohidrato de lactosa</i>	<i>55,145</i>
<i>Croscarmelosa sódica</i>	<i>1,10</i>
<i>Povidona K30</i>	<i>3,25</i>
<i>Polysorbato 20</i>	<i>0,35</i>
<i>Agua purificada</i>	<i>Cantidad especificada (q.s.)</i>
<i>D-manitol</i>	<i>57,775</i>
<i>Celulosa microcristalina silicificada</i>	<i>40,00</i>
<i>Glicolato de almidón de sodio</i>	<i>1,90</i>
<i>Estearato de magnesio</i>	<i>2,00</i>

2. El comprimido de la reivindicación 1, caracterizado porque el comprimido comprende además un recubrimiento.

El artículo 4 de la Ley 24.481 establece que: "Serán patentables las invenciones de productos o de procedimientos, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial:

- a) A los efectos de esta ley se considerará invención a toda creación humana que permita transformar materia o energía para su aprovechamiento por el hombre.
- b) Asimismo, será considerada novedosa toda invención que no esté comprendida en el estado de la técnica.
- c) Por estado de la técnica deberá entenderse el conjunto de conocimientos técnicos que se han hecho públicos antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida, mediante una descripción oral o escrita, por la explotación o por cualquier otro medio de difusión o información, en el país o en el extranjero.
- d) 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
- e) Habrá aplicación industrial cuando el objeto de la invención conduzca a la obtención de un producto industrial, entendiendo al término industria como comprensivo de la

Dra. M. Lorena Di Giano
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial 3302974
 Mat. 2249

agricultura, la industria forestal, la ganadería, la pesca, la minería, las industrias de transformación propiamente dichas y los servicios."

Como será demostrado en detalle, las reivindicaciones de la presente solicitud se refieren a una composición farmacéutica, en forma de tableta bicapa, que comprende la combinación de dosis fija de dolutegravir y rilpivirina. La patentabilidad de una combinación de compuestos conocidos está expresamente excluida en la Ley Nacional y no se consideran invenciones de conformidad con el artículo 6 de la Ley 24.281 que expresa: *"No se considerarán invenciones para los efectos de esta Ley...f) La yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de forma, de dimensiones o de materiales, salvo que se trate de su combinación o fusión de tal manera que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de las mismas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia"*. Asimismo el objeto de protección tampoco cumple con el requisito de actividad inventiva establecido en el artículo 4 de la Ley 24.481.

Por lo tanto, se sugiere respetuosamente el rechazo de la solicitud por lesionar los art. 4 y 6 de la Ley 24.481.

El presente análisis se acompaña de los siguientes **documentos respaldatorios** (fecha de prioridad 30-06-2017):

- **D1: WO/2014/064409. Publication date: 01-05-2014, Application number: PCT/GB2013/000453, Title: Pharmaceutical antiretroviral composition, Applicant: CIPLA LIMITED**

D1 divulga una composición farmacéutica en forma de tableta bicapa recubierta que comprende dolutegravir en una capa (50 mg por tableta), y una segunda capa que comprende tenofovir y emtricitabina, o tenofovir y lamivudina o lamivudina y zidovudina. Se describen procesos y excipientes relacionados con la composición.

- **D2: WO/2014/184553. Publication date: 20-11-2014, Application number: PCT/GB2014/051478, Title: Pharmaceutical antiretroviral compositions, Applicant: CIPLA LIMITED**

D2 divulga composiciones farmacéuticas en forma de tabletas recubiertas bi- o tricapa que comprende Dolutegravir (50 mg por tableta), darunavir y ritonavir. Se describen procesos y excipientes relacionados con la composición.

- **D3: Gantner P, et al. Efficacy and safety of dolutegravir and rilpivirine dual therapy as a simplification strategy: a cohort study. HIV Med. 2017 Oct;18(9):704-**

Dr. M. Linares Di Siano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 308 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial 3302974
Mat. 2249

708. doi: 10.1111/hiv.12506. Epub 2017 Apr 26. PMID:28444816.
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/hiv.12506>

D3 divulga estudios relacionados a la terapia dual de Dolutegravir y Rilpivirina en pacientes con supresión virológica bajo terapia antirretroviral en las mismas dosis que la presente solicitud. Describe que la combinación fue bien tolerada, y que existe un perfil favorable de interacciones farmacológicas entre ambos fármacos.

- D4: WO/2015/118460, Publication date: 13-08-2015, Application number: PCT/IB2015/050841, Title: CRYSTALLINE FORMS OF DOLUTEGRAVIR SODIUM, Applicant: MYLAN LABORATORIES LTD.

D4 divulga formas cristalinas de dolutegravir sódico y las respectivas composiciones farmacéuticas, tal como una tableta y excipientes utilizados.

- D5: WO/2013/153161. Publication date: 05-12-2013, Application number: PCT/EP2013/057596, Title: Polymorph of rilpivirine hydrochloride, Applicant: Sandoz AG.

D5 divulga polimorfos de hidrocloreuro de rilpivirina y las respectivas composiciones farmacéuticas, tal como una tableta y excipientes utilizados.

- D6: WO2012068535 Publication date: 24-05-2012, Application number: PCT/US2011/061515, Title: THERAPEUTIC COMPOSITIONS COMPRISING RILPIVIRINE HCL AND TENOFOVIR DISOPROXIL FUMARATE, Applicant: Gilead Sciences Inc, Janssen R&D Ireland

D6 divulga una tableta recubierta comprendiendo una primera capa de hidrocloreuro de rilpivirina (27,5 mg por tableta, equivalente a 25 mg en forma de ácido libre) y una segunda capa de tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina. Se describen procesos y excipientes relacionados con la composición, así como estrategias de formulación similares a las de la presente solicitud.

B) Reivindicaciones. Fundamentación para su rechazo.

1. Exclusión de patentabilidad

La presente solicitud pretende proteger una composición que comprende una combinación de productos conocidos, que, de acuerdo al art. 6, inciso f), de la Ley 24.481 queda excluido de patentabilidad: *"f) La yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de forma, de dimensiones o de materiales, salvo que se trate de su combinación o fusión de tal manera que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de las mismas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia".*

Sra. M. Lorena Di Ciano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

3302974
7 de 17

Asimismo, las "Pautas para el examen de Patentabilidad de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas" expresan sobre combinaciones: *"Las reivindicaciones sobre combinaciones de principios activos previamente conocidos en términos prácticos equivalen a reivindicaciones sobre tratamientos médicos cuya patentabilidad está excluida"* (Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012, Anexo punto 4, inciso x).

Las reivindicaciones 1-2 de la presente solicitud no son patentables de acuerdo al artículo 6 de la Ley 24.481.

2. Falta de actividad inventiva

La solicitud pretende proteger una formulación farmacéutica, específicamente una tableta bicapa comprendiendo a los compuestos dolutegravir (sódico) y rilpivirina (clorhidrato). El problema a resolver, de acuerdo a la solicitud, es "se necesitan formulaciones combinadas nuevas, de fácil administración, que contengan fármacos antirretrovirales potentes, que sean de utilidad en el tratamiento de la infección por VIH. Estas dos nuevas formulaciones farmacéuticas deben ser convenientes y fáciles de administrar, así como también, deben mostrar buena estabilidad física y bajos niveles degradantes. En particular, son convenientes las combinaciones de dosis fijas (FDC, por sus siglas en inglés) estables, de fácil administración, de dolutegravir y rilpivirina." (pág 4 memoria descriptiva).

D3 divulga que la terapia dual de Dolutegravir (DTG) y Rilpivirina (RPV) es eficiente en pacientes con supresión virológica bajo Terapia antirretroviral (ART) (pág 706, D3). Esta combinación fue bien tolerada, lo que demuestra una tolerabilidad relativamente buena y además, las concentraciones plasmáticas mínimas esperadas de DTG y RPV fueron adecuadas, lo que demuestra un perfil favorable de interacciones farmacológicas entre ambos fármacos en esta estrategia de mantenimiento (pág 707, D3). También menciona que la terapia dual DTG + RPV (50 + 25 mg una vez al día) es un esquema en evaluación en estudios aleatorizados por ejemplo, los estudios SWORD: "Switch to Rilpivirine + Dolutegravir" (pág 704, D3). Los estudios SWORD (1 y 2) planteaban una dosis oral diaria de ambos compuestos ("Study plan" disponible en ¹):

- Dolutegravir: Tableta conteniendo 52,62 mg de dolutegravir sódico equivalente a 50 mg de Dolutegravir en forma de ácido libre.

¹ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02422797#study-plan>

Dr. R. Priscilla Di Ciano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. R.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

- Rilpivirina: Tableta conteniendo 27,5 mg clorhidrato de rilpivirina, equivalente a 25 mg de rilpivirina en forma de ácido libre.

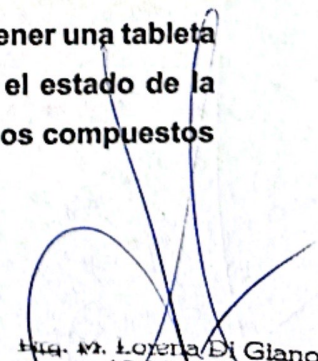
De modo que la administración oral simultánea de los compuestos, específicamente las mismas sales que las reivindicadas en la presente solicitud (DTG sódico e hidrocloreuro de RPV), y en las mismas cantidades, ya fue divulgada en el estado del arte.

De acuerdo al solicitante, durante los estudios de compatibilidad, la interacción entre el dolutegravir sódico y el hidrocloreuro de rilpivirina conducían a la dismutación de ambos compuestos (pág 47 de memoria descriptiva). Tal como lo menciona el mismo solicitante "Una solución al problema de la dismutación consiste en separar el dolutegravir sódico y el hidrocloreuro de rilpivirina formulándolo como un comprimido multicapa" (pág 50 de la memoria descriptiva).

D1 divulga una composición farmacéutica en forma de tableta bicapa recubierta que comprende dolutegravir en una capa (50 mg por tableta), y una segunda capa que comprende tenofovir y emtricitabina, o tenofovir y lamivudina o lamivudina y zidovudina (Ejemplos 1-3, pág 20-26, D1). **D1** menciona también que la composición puede contener además otros inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTIs) tal como rilpivirina (pág 9, D1). En la página 13, se describe que la forma de dosificación preferida es la tableta, dada su mayor estabilidad, menor riesgo de interacción química entre distintos medicamentos, menor volumen, dosificación precisa y facilidad de producción. De forma similar, **D2** divulga composiciones farmacéuticas comprendiendo Dolutegravir (50 mg por tableta), darunavir y ritonavir en forma de tabletas recubiertas bi- o tricapa (Ejemplos 9-16, pág 49-61, D2).

D6 divulga una tableta recubierta comprendiendo una primera capa de hidrocloreuro de rilpivirina (27,5 mg por tableta, equivalente a 25 mg en forma de ácido libre) y una segunda capa de tenofovir disoproxilo fumarato y emtricitabina (reivindicaciones 1, 4 y ejemplos pág 30, 31, D6).

Por lo tanto, la estrategia de desarrollar tabletas bicapa para obtener una tableta que comprende dos o más agentes antirretrovirales es conocida en el estado de la técnica, y ya ha sido empleada para combinaciones que comprenden los compuestos de la presente solicitud (D1, D2, D6).



Hija. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
T. IX F.º 89 C. A. M. D. P.
T.º 060 F.º 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

El solicitante describe los excipientes utilizados en la formulación del comprimido multicapa, donde se separa físicamente al dolutegravir sódico y el hidrocloreuro de rilpivirina para evitar la dismutación de ambos compuestos (pág. 47, Tabla 1).

Tabla 1. Composición comprimido bicapa DTG-RIL (rv. 1, presente solicitud)

<i>Ingrediente</i>	<i>Masa (mg)</i>
<i>Intragranular</i>	
<i>Dolutegravir sódico</i>	<i>52,62</i>
<i>D-manitol</i>	<i>145,38</i>
<i>Celulosa microcristalina</i>	<i>60,00</i>
<i>Povidona K29/32</i>	<i>15,00</i>
<i>Glicolato de almidón de sodio</i>	<i>15,00</i>
<i>Agua purificada</i>	<i>Cantidad Suficiente para (c.s.p.)</i>
<i>Extragranular</i>	
<i>Glicolato de almidón de sodio</i>	<i>6,00</i>
<i>Fumarato de estearilo de sodio</i>	<i>6,00</i>

y la segunda capa comprende:


 Dra. M. Lorena Bi Giano
 ABOGADA
 T. IX. F.º 89 C. A. M. D. P.
 T.º 060 F.º 508 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 2249

<i>Ingrediente</i>	<i>Masa (mg)</i>
<i>Clorhidrato de rilpivirina</i>	<i>27,50</i>
<i>Monohidrato de lactosa</i>	<i>55,145</i>
<i>Croscamelosa sódica</i>	<i>1,10</i>
<i>Povidona K30</i>	<i>3,25</i>
<i>Polysorbato 20</i>	<i>0,35</i>
<i>Agua purificada</i>	<i>Cantidad especificada (q.s.)</i>
<i>D-manitol</i>	<i>57,775</i>
<i>Celulosa microcristalina silicificada</i>	<i>40,00</i>
<i>Glicolato de almidón de sodio</i>	<i>1,90</i>
<i>Estearato de magnesio</i>	<i>2,00</i>

D1 divulga una composición en forma de tableta bicapa recubierta que comprende dolutegravir en una capa (50 mg por tableta), y una segunda capa que comprende tenofovir y emtricitabina, o tenofovir y lamivudina o lamivudina y zidovudina (Ejemplos 1-3, pág 20-26, D1). En los Ejemplos 1 a 3 (pág. 20-26), se detallan los excipientes que acompañan los activos en ambas capas. Particularmente, la celulosa microcristalina acompaña al DTG en dichos 3 (ejemplos) como aglutinante/diluyente (pág. 20-26) al igual que en la presente solicitud (rv. 1, págs 55-58.)

D2 divulga composiciones farmacéuticas comprendiendo DTG (50 mg por tableta), darunavir y ritonavir en forma de tabletas recubiertas bi- o tricapa (Ejemplos 9-16, pág 49-61, D2). En este ejemplo, también se utilizan excipientes de rutina para la composición y particularmente para la capa que comprende DTG, como la celulosa microcristalina, almidón, entre otros (Ejs. 9-16, D2). El ejemplo 13 se D2 describe una tableta tricapa que comprende una capa de DTG con manitol, celulosa microcristalina, Glicolato de almidón de sodio y povidona, y Glicolato de almidón de sodio y Fumarato de estearilo de sodio como lubricantes.

D4 divulga formas sólidas de dolutegravir, en particular, la sal de sodio del mismo, que puede incorporarse a una composición farmacéutica sólida oral, tal como una tableta para el tratamiento de HIV, y formas de preparación de la misma. Los excipientes posibles se detallan en la página 7 de la memoria descriptiva (línea 5) e incluyen: D-manitol, celulosa microcristalina, Povidona K29/32, glicolato de almidón de sodio y fumarato de estearilo de sodio.

Por lo tanto, es evidente que los excipientes reivindicados en la presente solicitud para la composición del comprimido bicapa, particularmente en la capa DTG, han sido previamente utilizados en formulaciones similares del mismo principio activo.

Dra. M. Lorena Di Girolamo
 ABOGADA
 Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
 Tº 060 Fº 543 C. F. A. M. D. P.
 Agente Prop. Industrial
 Mat. 1249

D5 divulga una forma cristalina del clorhidrato de rilpivirina comprendida en una composición farmacéutica sólida oral, tal como una tableta, y detalla los excipientes que acompañan potencialmente al principio activo. En la descripción, el mismo solicitante cita e incorpora al texto de la misma excipientes posibles para acompañar a la forma F cristalina del clorhidrato de rilpivirina, citados previamente en la EP1632232 (páginas 10-13, párrafos 0063 a 0079 EP1632232). Detallando incluso el posible uso del manitol como diluyente, párrafo 0075, EP1632232). De manera importante, **D5** detalla además cantidades e identidad de los excipientes comprendidos en la composición que comprende clorhidrato de rilpivirina: lactosa monohidratada, celulosa microcristalina silicificada, Polisorbato 20, PVP K30, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y un recubrimiento (descripción, pág. 13-14, ejemplos 17-28, **D5**).

D6 divulga una tableta multicapa recubierta comprendiendo una primera capa de clorhidrato de rilpivirina (27,5 mg por tableta) y una segunda capa de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina (reivindicaciones 1, 4 y ejemplos pág. 30, 31, **D6**). **D6** detalla los excipientes posibles para acompañar el clorhidrato de rilpivirina en dicha capa, siendo los más frecuentes celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, Povidona, Polisorbato 20, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio (descripción, pág. 8-16, ejemplos 1-4, rvs. 22-27, **D6**).

En vista del arte previo, resulta evidente que los excipientes que el solicitante intenta reivindicar en la rv. 1 (Tabla 1) de la presente solicitud son comúnmente utilizados en composiciones orales sólidas multicapa comprendiendo clorhidrato de rilpivirina. La selección de excipientes específicos así como el ajuste de sus concentraciones en la composición son prácticas de rutina para una persona normalmente versada en la materia.

Por lo tanto, la elección de excipientes forma parte de la rutina en formulación de distintas formas farmacéuticas y además los excipientes utilizados han sido descritos en el arte previo para acompañar a los mismos principios activos (DTG y RPV) en tabletas multicapa. En ese contexto, con las enseñanzas de D1-D2, D4-D6 la selección de excipientes y las cantidades para la composición que se intenta reivindicar carece de actividad inventiva.

Respecto al desarrollo de la composición reivindicada, la presente solicitud describe que:

"La capa de rilpivirina en la formulación bicapa inicial fue menor que la capa de dolutegravir (110 mg rilpivirina frente a 300 mg dolutegravir de pesos de

Dra. M. LARRA, EN GILANO
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

compresión). La capa menor de rilpivirina dificultaba más controlar su peso y, por ende, el contenido de droga, con un desvío de 15 mg respecto del peso objetivo correspondiente a 5 % para la capa de dolutegravir, pero 13,6 % para la capa de rilpivirina. Si se mantiene el peso objetivo general para la bicapa en todo momento, todo desvío en el peso de la capa del dolutegravir causaría por lo tanto un desvío en el peso casi tres veces más elevado para la capa de rilpivirina.

La solución fue aumentar el tamaño de la capa de rilpivirina, que consiste en una formulación en gránulos para la rilpivirina y excipientes extra-granulares. Se decidió mantener sin cambios la granulación de rilpivirina y mezclarla con una mayor proporción de excipientes adicionales.

Los intervalos de aceptación de los parámetros del proceso para la granulación de rilpivirina tuvieron que reducirse, para evitar producir grandes tamaños de gránulos, tal como se muestra en la figura 13, puesto que los gránulos de mayor tamaño se asocian con la separación de los componentes de la formulación para la capa de rilpivirina cuando se alimenta la máquina de compresión mediante un sistema de transferencia al vacío. El efecto de la separación de los componentes es la pérdida de homogeneidad de la capa afectada (la separación de los componentes de la capa), lo cual resulta potencialmente en un contenido incongruente de la droga.)

Por la figura 13 puede observarse que por encima de la LOD (pérdida en el secado) pico de 12,3 % p/p, un cambio menor en la LOD tiene un efecto profundo en el tamaño medio de partícula. Por debajo de la LOD pico de 12,3 % p/p, un cambio menor en la LOD tiene un efecto considerablemente menor en el tamaño medio de partícula ("x50" o "d50") y, por ende, un menor riesgo de perder homogeneidad. Durante la fabricación de la capa de rilpivirina es importante mantener la LOD pico en un porcentaje inferior a 12,3 % p/p. Por lo tanto, durante el procesamiento de granulación en lecho fluido, no puede continuar el rociado con agua más allá del punto en el cual la LOD supera el 12,3 % p/p. "

(pág. 53- 54 memoria descriptiva. Subrayado, propio)

Es decir que, en la formulación inicial, existía una disparidad de peso entre ambas capas de la composición, siendo la capa de rilpivirina más liviana; la solución fue aumentar el peso de esa capa aumentando la cantidad de excipientes (sin alterar la cantidad del principio activo en la tableta). El aumento en la cantidad de los excipientes en el granulado de rilpivirina, requiere un control sobre el tamaño de los gránulos para mantener la homogeneidad. El

Dra. M. Lorena Di Giampa
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prod. Industrial
Mat. 2349

3302974
13 de 17

tamaño de los gránulos fue controlado ajustando la humedad del granulado, manteniendo la LOD ("loss on drying" o pérdida por secado).

Los ajustes descritos por el solicitante para optimizar la tableta bicapa reivindicada son considerados estrategias de rutina para una persona normalmente versada en formulación. De hecho, D6 describe una tableta bicapa comprendiendo una primera capa de hidrocloreto de rilpivirina y una segunda capa de tenofovir disoproxil fumarato y emtricitabina "para minimizar cualquier posible interacción fisicoquímica entre el clorhidrato de rilpivirina y la emtricitabina y tenofovir DF" y menciona que la formulación de doble capa involucró dos procesos de granulación separados, en los cuales el hidrocloreto de rilpivirina se granuló en húmedo mediante un proceso de granulación en lecho fluido (pág 30, D6). Entre los desafíos enfrentados en la formulación, D6 menciona:

"La disparidad de peso entre las capas de rilpivirina y emtricitabina/tenofovir DF requirió la dilución de la granulación de clorhidrato de rilpivirina para asegurar un proceso de fabricación de tabletas robusto. Los pesos de las capas en las formulaciones 3 y 4 se ajustaron modificando las concentraciones de los excipientes en la capa de rilpivirina, utilizando celulosa microcristalina, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio"
(Traducción libre del inglés, pág 32, D6. Subrayado, propio).

Se demuestra de esta manera que el ajuste en la cantidad de excipientes en una capa comprendiendo hidrocloreto de rilpivirina es una estrategia previamente utilizada y divulgada para la optimización de una tableta bicapa. El ajuste de los parámetros del proceso de granulado para la obtención de gránulos de cierto tamaño forma parte de la experimentación de rutina de un técnico en la materia. En este sentido, las "Pautas para el examen de Patentabilidad de Patentes sobre Invenciones Químico-Farmacéuticas" (Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012) mencionan acerca de Formulaciones y composiciones (punto (4) inciso ix):

"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.

Dra. M. Lorena Di Giano
ABOCADA
Tº IX Fº 69 C. A. M. D. P.
Tº 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

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.

(...) 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".

Por lo tanto, las reivindicaciones 1-2 no presentan actividad inventiva siendo que se trata de composiciones farmacéuticas que comprenden ingredientes activos conocidos y excipientes comúnmente utilizados para el mismo fin. El ajuste de los parámetros en el proceso de formulación así como la cantidad de los ingredientes es considerado experimentación de rutina para un técnico en la materia.

En conclusión, las reivindicaciones 1-2 de la presente solicitud carecen de actividad inventiva en vista del artículo 4 de la Ley 24.481.

C) Consideraciones finales

La presente solicitud pretende proteger una composición farmacéutica, particularmente una tableta bicapa, que comprende a los compuestos dolutegravir sódico e hidrocloreuro de rilpivirina.

En primer lugar, al tratarse de una combinación de productos conocidos la patentabilidad de la composición está excluida de acuerdo al artículo 6 de la Ley 24.481.

Por otro lado, la combinación de dichos compuestos, en las mismas formas salinas y mismas dosis, fue divulgada en el estado de la técnica (D3) y estaba siendo evaluada en ensayos clínicos de fase III en el momento de presentación de la solicitud. El solicitante refiere que se necesitan combinaciones en dosis fija de dolutegravir y rilpivirina en el mismo comprimido para aumentar así la adherencia al tratamiento por ser estables y de fácil administración.

En este sentido, resulta obvio formular dos compuestos activos en una tableta multicapa para evitar interacciones entre los medicamentos. Es una estrategia ampliamente utilizada, y divulgada para tabletas comprendiendo dolutegravir (D1, D2, D4) y rilpivirina (D5, D6). Los excipientes utilizados en la presente solicitud corresponden a aquellos conocidos en el estado de la técnica para el mismo fin, y también divulgados en tabletas comprendiendo dolutegravir o rilpivirina.

Dr. M. Lorena Di Glano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
Tº 068 Fº 503 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

El ajuste del tamaño de las capas, las cantidades de excipientes y parámetros del proceso de formulación (tal como la cantidad de humedad durante el proceso de granulado) forman parte de la práctica ordinaria de una persona normalmente versada en la materia y no presenta altura inventiva.

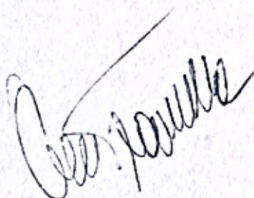
En síntesis, el objeto de la Invención no presenta altura inventiva, y no se demuestra un avance real sobre el estado de la técnica no evidente para una persona versada en la materia, en vista del arte previo analizado lesionando lo establecido en el artículo 4 de la Ley 24.481. Además, la patentabilidad de combinaciones de productos conocidos se encuentra excluida de acuerdo al artículo 6 de la Ley 24.481.

Petitorio:

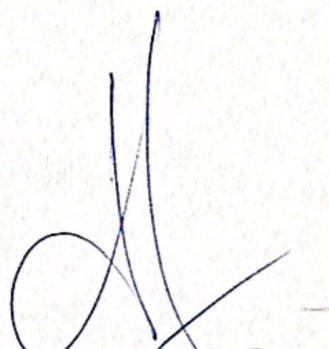
Por lo expuesto solicitamos:

- 1) Se nos tenga por presentados en el carácter invocado;
- 2) Se tenga por formulado el llamado de atención contra la procedencia de la la solicitud de patente **AR112213A1 (P20180101799)** denominada **"COMPRIMIDO MULTICAPA QUE COMPRENDE DOLUTEGRAVIR Y RILPIVIRINA"** fue presentada por **JANSSEN SCIENCES IRELAND UC y VIIV HEALTHCARE COMPANY** en Argentina el **28/06/2018**.
- 3) Se rechace la solicitud en su totalidad por no cumplir con los requisitos de la ley 24481 y normas complementarias.

**PROVEER DE CONFORMIDAD QUE,
SERA JUSTICIA. -**



ALEJANDRO AMILCAR FRANCAVILLA
DNI 17.726.643



Dra. M. Lorena Di Giano
ABOGADA
Tº IX Fº 89 C. A. M. D. P.
º 060 Fº 508 C. F. A. M. D. P.
Agente Prop. Industrial
Mat. 2249

MARÍA LORENA DI GIANO - 23224756674