



Ciclo de conferencias-coloquios

# **LAS PATENTES QUÍMICAS, FARMACÉUTICAS Y BIOLÓGICAS EN LA VIDA REAL**

Organizado por la  
**Secció Tècnica Patents**  
del Col·legi de Químics de Catalunya

Barcelona, 23 de febrero de 2011

## **PATENTES CADUCADAS:**

**Lanzamiento de medicamentos genéricos y de  
medicamentos biosimilares**

**Lidia Casas**

*Bioquímica, colegiada*

*Técnico de patentes y tutora del Centre de Patents de la UB*

*Colaboradora de la agencia ZBM Patents*

# Agenda:

- **Caducidad de la primera patente de un producto farmacéutico**
- **... desastre para unos**
  - Estrategias para suavizar la caducidad de la patente
- **... oportunidad para otros**
  - Genéricos y biosimilares, centrándonos en los segundos:
    - Aspectos técnicos
    - Aspectos regulatorios
    - Patentes
    - Aspectos económicos
    - Situación actual, problemas
- Tendencias

# Symbiosis of generics and innovators:

“The generic industry relies on the brand industry for its lifeblood. It is only through the brand industries continued research and development that new products ultimately become available for the generic industry to develop and market. Thus, we understand the need for strong intellectual property rights and the importance of incentives to stimulate the costly research and development that is required to bring new, safe and effective drugs to market.”

**Testimony before the Senate Judiciary Committee, August 4, 1999, Carole S. Goldfine  
Ben-Maimon, MD, then Senior VP, Teva**

<http://judiciary.senate.gov/oldsite/8499csgb.htm>

# Industria de genéricos

- La actividad de la industria de genéricos se promueve por el propio sistema de patentes
- Es lícito y deseable explotar una invención cuando su patente ha caducado o cuando no existe la protección adecuada de la invención
- El “copiar” un producto cuando su patente ha caducado o no existe, no debería tener una connotación negativa, pues es una parte importante del desarrollo del sistema de patentes

# 1ª patente de un principio activo

–Mientras está vigente la “patente de producto” de un principio activo el titular de la patente tiene el derecho a impedir cualquier explotación industrial sobre el mismo

–No puede salir otro producto al mercado

–La fecha de caducidad de dicha patente en un país es básica pues a partir de la misma hay posibilidades, no seguridad, de comercializar un producto genérico

–En España la mayoría de las primeras patentes de productos farmacéuticos que se comercializan siguen siendo de procedimiento y no tienen ese nivel de protección

–Cuidado con el ADPIC y con los CCPs.

**La patente caduca,**

**... desastre para unos**

**... oportunidad para otros**

Pfizer, **la mayor farmacéutica del mundo**, perderá el 50% de beneficios cuando en el 2011 finalice la protección de su **patente del medicamento Lipitor**, el más rentable de la historia de la medicina. El grupo ha presentado un plan de **reducción del 10% de la plantilla** y nuevas estrategias para afrontar la competencia de **genéricos**

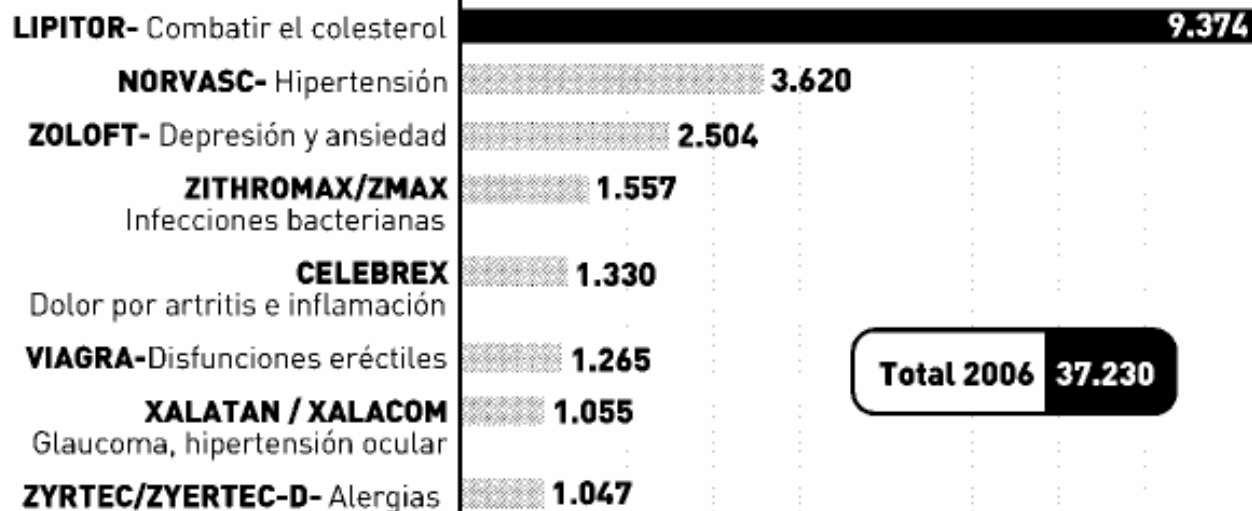
**Lipitor = atorvastatina Ca (ES: Cardyl, Zarator, Prevencor-AP)**

INDUSTRIA FARMACÉUTICA

# Pfizer sufre el mal de las patentes

El desarrollo creciente de los genéricos amenaza las ventas de las grandes farmacéuticas

## Los medicamentos más vendidos de Pfizer



Datos en millones de euros

rol. Pfizer invirtió más de mil millones de euros para desarrollar un nuevo medicamento para potenciar el colesterol bueno, el Torcetrapib, con la intención de crear una combinación de ambos medicamentos con gran potencial. Pero el resultado de las pruebas clínicas en pacientes el pasado mes de diciembre, de la que se obtuvieron un índice de fallecimientos demasiado elevado, obligó a Pfizer a poner fin al desarrollo del nuevo medicamento. Pfizer se ha quedado sin el producto que debía proteger la caída de ventas de Lipitor, y sin el único producto en su *pipeline*

La Vanguardia, 28.01.2007 (Suplemento Dinero)

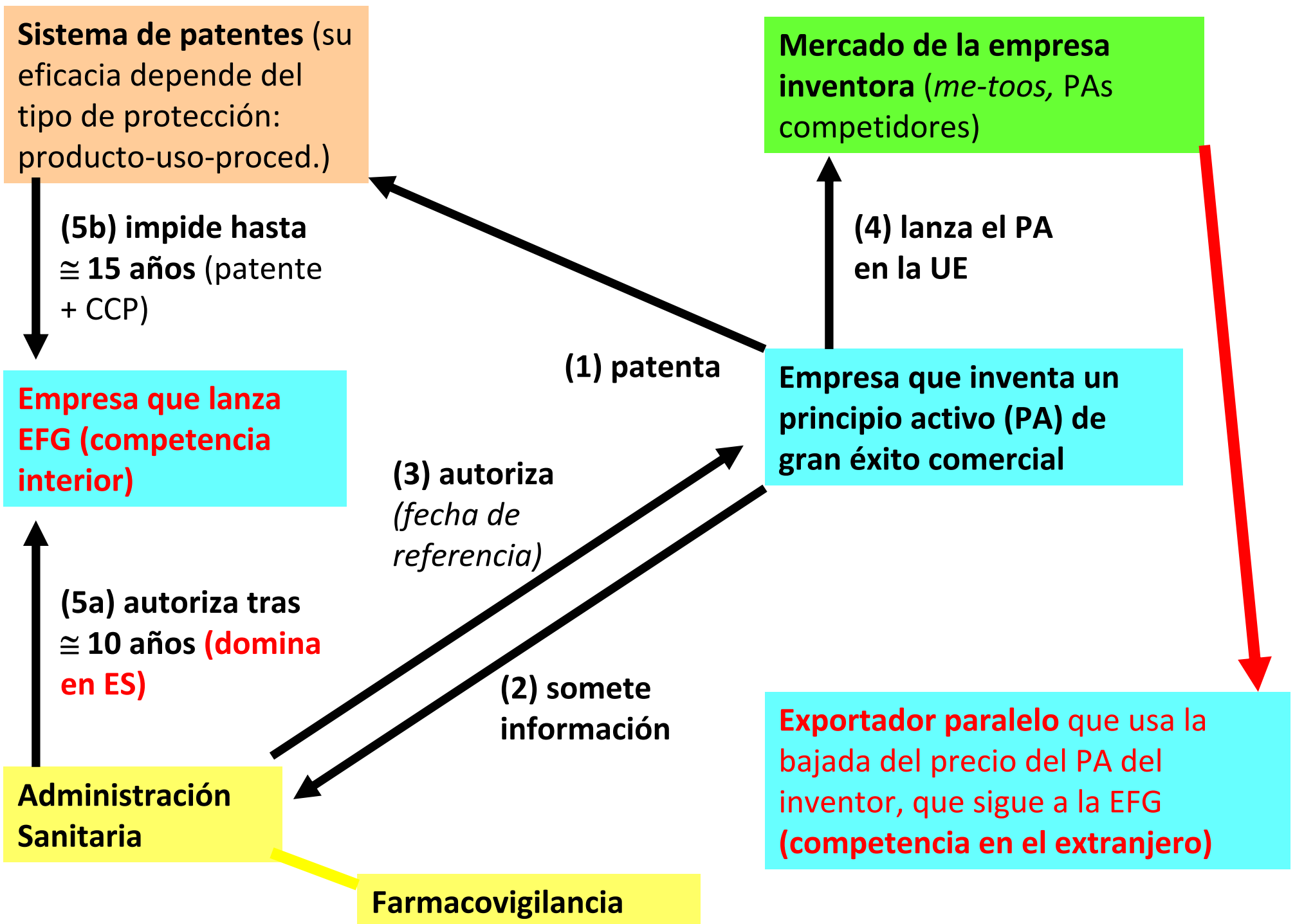
# ¿El final de una era? ... ¿qué los reemplaza?

Company/Ticker	Top Drug* (Disease)	2010E Sales (bil)	Patent** Exp.	Key Pipeline Drug	Disease (2015 Sales Potencial bil)
<b>U.S. DRUG COS.</b>					
<b>Bristol-Myers/BMY</b>	Plavix (stroke)	\$5.8	2012	Ipilimumab	Melanoma (\$1.0)
<b>Eli Lilly/LLY</b>	Zyprexa (schizo.)	4.8	2011	Semagacestat	Alzheimer's (\$0.3)
<b>Merck/MRK</b>	Singulair (asthma)	5.0	2012	Vorapaxar	Stroke (\$1.5)
<b>Pfizer/PFE</b>	Lipitor (cholesterol)	11.1	2011	Tasocitinib	Rheum. arthritis (\$1.3)
<b>EUROPEAN DRUG COS.</b>					
<b>Astra-Zeneca/AZN</b>	Seroquel (bipolar)	\$5.5	2012	Brilinta	Blood thinner (\$1.5)
<b>Novartis/NVS</b>	Diovan (hypertension)	6.2	2012	FTY 720	Multiple sclerosis (\$1.0)
<b>Sanofi-Aventis/SNY</b>	Lovenox (blood thinner)	3.8	2012	BSI-201	Breast cancer (\$0.4)
<b>Roche/RHHBY</b>	Xeloda (cancer)	1.3	2013	PLX-4032	Melanoma (\$0.25)
<b>GlaxoSmithKline/GSK</b>	Advair (asthma)	7.5	2013	Relovair	Asthma (\$2.0)

\*Top drug with looming patent expiration \*\*US expiration date

Sources: Analyst and Company reports





# Medicamentos bajo denominación genérica



**1992: ratiopharm lanza en España una línea de "genéricos a la española"**

Hasta ahora, en España los únicos genéricos son respecto al registro

Los primeros genéricos en sentido típico internacional (respecto a patente de producto), no llegarán a España hasta que comiencen a caducar las primeras patentes de principio activo *per se* (2012)

# Creación de las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFGs), enero 1997

**EFG** = especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales, que otra **especialidad de referencia** *cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico*. La EFG debe demostrar equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes **estudios de bioequivalencia**.

Art. 169, Ley 13/1996 de Medidas Fiscales, Administrativas y del Orden Social; BOE 31.12.1996)

# TRANSPOSICIÓN DE DIRECTIVA 87/21/CEE

## Artículo 11. *Solicitudes abreviadas.*

**REAL DECRETO 767/1993, de 21 de mayo,**  
por el que se regula la evaluación, autorización,  
registro y condiciones de dispensación  
de especialidades farmacéuticas y otros medi-  
camentos de uso humano fabricados indus-  
trialmente. BOE núm 157 2 julio 1993

1. Sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el Ministerio de Sanidad y Consumo establecerá las normas apropiadas para permitir que un solicitante de autorización de un medicamento esencialmente similar a otro ya autorizado, respecto del cual no concurren los requisitos establecidos en el apartado 3 de este artículo pueda, con el consentimiento expreso del titular de la autorización, referir algunas partes de su solicitud al expediente original. El titular del referido expediente original deberá proporcionar al solicitante las partes citadas para que éste pueda asumir la responsabilidad del medicamento.

2. La documentación toxicológica, farmacológica y clínica podrá ser sustituida por bibliografía cuando se trate de sustancias medicinales ya conocidas y suficientemente experimentadas, de forma que su eficacia, seguridad de uso y reacciones adversas sean ya conocidas y consten en la literatura científica.

# Autorización de EFGs: El requisito de los diez años

Para ser autorizada una EFG se requiere que:

- esté autorizada como especialidad **genérica en un país de la UE** en el que hubiera sido posible obtener protección de una patente de producto para el principio activo,
- o hayan transcurrido **diez años** desde que fue autorizada **en España** la especialidad farmacéutica de investigación original de referencia.

Circular 3/97 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, del 6.02.1997

# Especialidades de simvastatina en España y sus precios

(PVP en EUR de 28 comprimidos -normales o recubiertos- de 20 mg)

**1997**

Zocor (MSD)	35,53
Colemin (Biohorm)	35,26
Pantok (Lacer)	35,11

**INVENTOR + 2 LICENCIATARIOS**

**2006**

Zocor (MSD)	14,21
Colemin (Biohorm)	14,21
Pantok (Lacer)	14,21
4 espec. con marca	14,21
15 EFGs	9,44-9,77
4 EFGs	10,72-11,69
13 EFGs	12,07-13,19

LAS 32 EFGs SE VENDEN A UN PRECIO ENTRE 1/3 Y 1/4 DEL ORIGINAL

LA INTRODUCCIÓN DE LAS EFGs HA HECHO QUE EL INVENTOR, LOS LICENCIATARIOS Y LAS ESPECS. CON MARCA SE VENDAN A MENOS DE LA MITAD DEL PRECIO ORIGINAL (no se ha corregido por el IPC)

# Instrumentos jurídicos para suavizar el impacto de la caducidad de la patente y mantener la exclusividad en el mercado

Para la empresa innovadora la exclusividad de mercado es fundamental para recuperar la inversión en I+D (de lo comercializado y de lo fracasado), así como para dar beneficios.

Principales instrumentos jurídicos:

**Patentes:** Cuando caducan o no resultan eficaces propician los genéricos-no-impedidos por patente

**Nuevas patentes:**

Mejoras en la molécula (modificación, enantiómero, sal, combinaciones, etc) o en formulación, nuevos usos.

**Extensión de la protección de patente:** CCPs, “patent term restoration” ...

# Instrumentos jurídicos para suavizar el impacto de la caducidad de la patente y mantener la exclusividad en el mercado

## **Protección de datos de registro:**

Protegen los datos relativos a la prueba de la calidad, eficacia y seguridad de una invención (protección de datos)

Derecho a la no divulgación

Cuando finaliza el periodo de exclusividad se propicia los genéricos no impedidos por registro

## **Estatus de medicamento huérfano**

## **Exclusividad pediátrica**



1. No obstante lo dispuesto en la letra i) del apartado 3 del artículo 8, y sin perjuicio del derecho relativo a la protección de la propiedad industrial y comercial, el solicitante no tendrá obligación de facilitar los resultados de los ensayos preclínicos y clínicos si puede demostrar que el medicamento es genérico de un medicamento de referencia que está o ha sido autorizado con arreglo al artículo 6 desde hace ocho años como mínimo en un Estado miembro o en la Comunidad.

Los medicamentos genéricos autorizados con arreglo a la presente disposición no se comercializarán hasta transcurridos diez años desde la fecha de la autorización inicial del medicamento de referencia.

El período de diez años a que se hace referencia en el párrafo segundo se ampliará hasta un máximo de once años si, durante los primeros ocho años del período de diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias nuevas indicaciones terapéuticas y, durante la evaluación científica previa a su autorización, se establece que dichas indicaciones aportarán un beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

Sistema nacional de protección de datos y de exclusividad en el mercado para el medicamento de referencia frente a genéricos  
(respecto al registro)

**Art. 10.1 Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo**  
(transpuesta antes de nov. 2005)

# REGLAMENTO (CE) Nº 726/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO

de 31 de marzo de 2004

por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos

11. Sin perjuicio de la legislación relativa a la protección de la propiedad industrial y comercial, los medicamentos de uso humano autorizados con arreglo a lo dispuesto en el presente Reglamento se beneficiarán de un período de protección de los datos de ocho años y de un período de protección de la comercialización de diez años. Este último se ampliará hasta un máximo de once años si, en el curso de los primeros ocho años de esos diez años, el titular de la autorización de comercialización obtiene una autorización para una o varias indicaciones terapéuticas que, durante la evaluación científica previa a su autorización, se considera que aportan un beneficio clínico considerable en comparación con las terapias existentes.

## *Artículo 15*

La concesión de la autorización no afectará a la responsabilidad civil o penal del fabricante o del titular de la autorización de comercialización, con arreglo al Derecho nacional vigente en los Estados miembros.

Sistema comunitario de protección de datos y de exclusividad en el mercado para el medicamento de referencia frente a genéricos-no-impedidos-por-registro

En vigor desde  
20.05.2004 (Art. 14.11)

# Directiva 2004/27/CE: Protección de datos de registro

Exclusividad de datos: 8 + 2 + 1

–Se puede hacer el registro del genérico a partir del año 8 de la primera autorización, pero no se puede salir hasta los 10.

–Se extiende a 11 si en el periodo previo el titular de la autorización ha conseguido la aprobación de una nueva indicación del producto con suficiente interés

# Ensayos para la autorización y excepción de uso experimental

- Estados Unidos y Japón no los consideran infracción de patente
- En Israel no hay infracción si es para el propio país o para un país que los permita
- En Australia si están permitidos durante las extensiones, pero no durante la vida normal de la patente
- En Canadá no supone infracción
- Situación en Europa
  - En el Reino Unido y Países Bajos había infracción
  - En el resto la situación era confusa

## Disposición tipo Bolar

- Los estudios clínicos y otros requisitos prácticos para conseguir las autorizaciones sanitarias no suponen infracción de patentes

## Clausula "Bolar" en España (1/2)

se garantiza el cumplimiento del periodo armonizado de exclusividad de los datos de la innovación al establecer que no podrá comercializar el medicamento hasta transcurridos diez años, u once si obtiene una indicación adicional con beneficio clínico significativo en comparación con las terapias existentes.

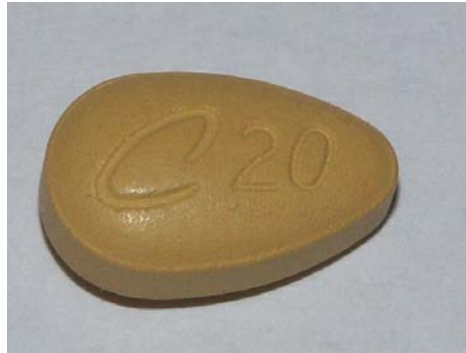
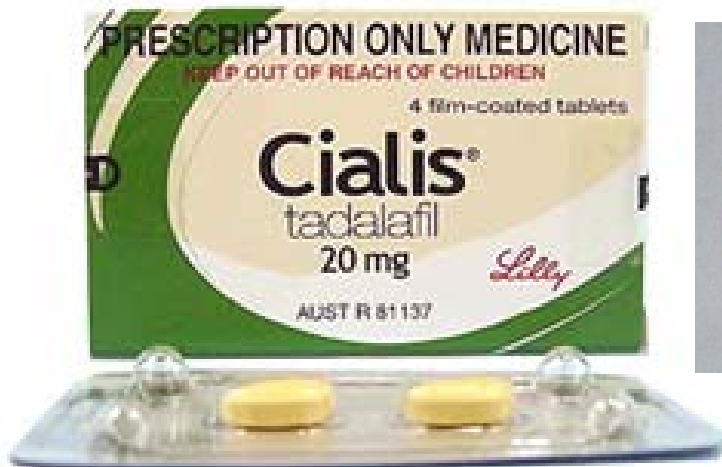
Este régimen de protección se completa, como no podía ser de otra manera, con la incorporación, con fines aclaratorios, mediante la oportuna modificación de la Ley de Patentes, de la denominada «cláusula o estipulación Bolar», según la cual no se considera violación del derecho de patente la realización con fines experimentales de los estudios y ensayos necesarios para la autorización de medicamentos genéricos. Además, se incorpora la habilitación para, reglamentariamente, abrir la posibilidad de introducir en el mercado los medicamentos genéricos con marca, como consecuencia de la nueva regulación europea.

## Clausula "Bolar" en España (2/2)

Disposición final segunda. *Modificación de la Ley de Patentes.*

Se modifica el artículo 52.1 de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes, mediante la siguiente redacción del párrafo b) del apartado 1:

«b) A los actos realizados con fines experimentales que se refieran al objeto de la invención patentada, en particular los estudios y ensayos realizados para la autorización de medicamentos genéricos, en España o fuera de España, y los consiguientes requisitos prácticos, incluidos la preparación, obtención y utilización del principio activo para estos fines.»



Lilly-Icos han comercializado en exclusiva (bajo la marca Cialis®) un nuevo inhibidor selectivo de la PDE-v denominado tadalafilo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Ejemplo de principio activo *patentado per se* en España



Sildenafil de Pfizer para la disfunción eréctil.

Ejemplo de principio activo *no patentado per se* en España

①9



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 122 543**

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 471/14, A61K 31/395

C07D 471/04, C07D 209/14

//(C07D 471/14, C07D 241:00

C07D 221:00, C07D 209:00)

①2

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

⑧6 Número de solicitud europea: **95907565.6**

⑧6 Fecha de presentación : **19.01.95**

⑧7 Número de publicación de la solicitud: **0 740 668**

⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **06.11.96**

la patente de producto **caduca el 19.01.2015** (a los 20 años de la fecha de presentación)

⑤4 Título: **Derivados tetracíclicos, proceso de preparación y utilización.**



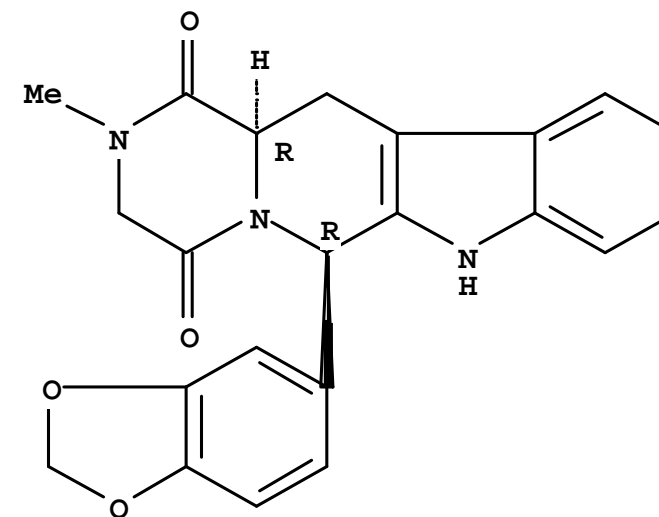
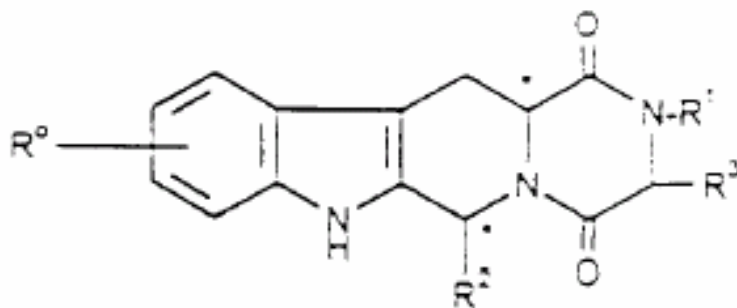
# Primera patente en España sobre tadalafilo (2/2)

tadalafilo

ES 2 122 543 T3

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



así como sales y solvatos de los mismos, donde:

12. Utilización de un compuesto según alguna de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de angina estable, inestable y variable, hipertensión, hipertensión pulmonar, afección pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, arteriosclerosis, estados de permeabilidad reducida de los vasos sanguíneos, trastorno vascular periférico, trastornos vasculares, enfermedades inflamatorias, apoplejía, bronquitis, asma crónica, asma alérgica.

Se debe patentar el uso -y todo lo posible- y de todas las formas posibles

1 DE JULIO DE 2004 - BOLETÍN OFICIAL DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

[21] C 200300012 (7)

[22] 16-04-2003

Fecha de concesión: 14-06-2004

[73] US Icos Corporation  
22021 20th Avenue S.E.  
Bothell-Wa 98201- Usa US

[68] 2122543

[54] Derivados tetraciclicos, proceso de preparación y utilización.

[92] EU/1/02/237/001-004; 12-11-2002

[93] UEEU/1/02/237/001-004; 12-11-2002

[94] 12-11-2017

[95] Tadalafilo (Cialis).

2002+8+2=2012, ya se podría lanzar genérico respecto al registro

fecha límite del CCP: 1995-> 2002: 7 años, menos 5: 2 años a añadir a la fecha de caducidad de la patente: 2015+2=2017

En España y los demás países de la UE, es previsible que los primeros "genéricos respecto a patente" de tadalafilo aparezcan **después de 12-11-2017**, cuando haya caducado el CCP de la patente de producto

# Extensiones de la duración de la patente

- **EEUU** (1984) - Ley de Waxman-Hatch: Patent Term Restoration: hasta 5 años
- **Japón** (1988): hasta 5 años
- IT (CCP nacional, 1991): hasta 14 años
- FR (CCP nacional, 1990): hasta 7 años.
- **Unión Europea**: hasta 5 años (+ 6 meses por realizar estudio pediátrico)
- **Reglamento (CEE) 1768/92, relativo al CCP para los medicamentos** (en vigor desde 02.01.1993, pero con reservas hasta el 02.01.1998 en España, Grecia y Portugal). Refundido como 469/2009.
- Reglamento (CE) 1610/96, relativo al CCP para productos fitosanitarios (ES, GR y PT con reservas hasta 02.01.1998)
- Reglamento (CE) 1901/2006, sobre medicamentos para uso pediátrico.
- (Adoptados también por **Islandia, Noruega y Suiza**)
- **Australia** (1995): hasta 5 años, etc.

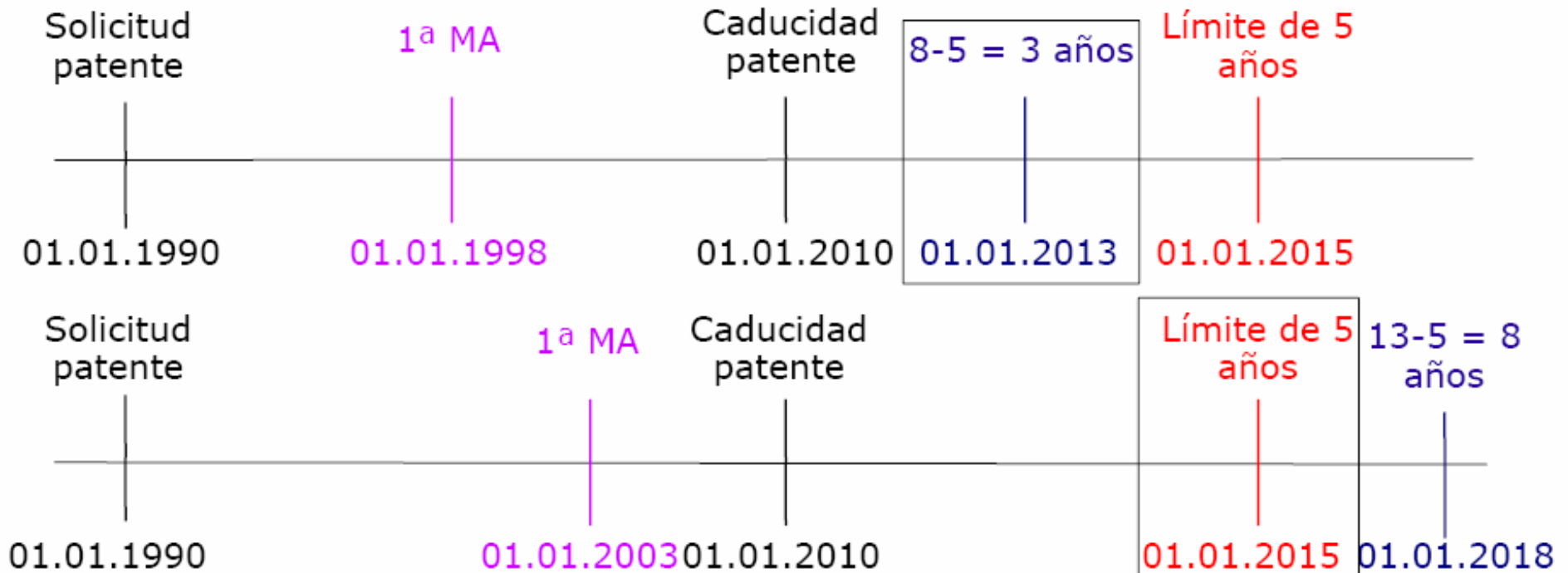
# CCP

- Solicitud y título nacional
- Reglamento (CEE) 1768/92, relativo al CCP para los medicamentos
- Presentada en los seis meses siguientes a la primera autorización del producto en el país
- El producto debe estar protegido por una patente “básica” en vigor en el país, elegida por el solicitante: Patente de producto / uso / preparación
- Alcance de la protección:
  - El CCP extiende la protección de la patente elegida, pero limitándose al producto farmacéutico (no al alcance de protección que confiere la patente)
  - Una patente puede tener más de un CCP (más de un principio activo) pero un producto, en principio, no puede tener más de un CCP
- Para los nuevos productos, las patentes y sus posibles extensiones expirarán probablemente al mismo tiempo en todos los países de la UE, lo que implica que probablemente tendrá lugar la **aparición simultánea de medicamentos genéricos** en todos ellos.

# Duración del CCP

–El certificado surtirá efecto a la expiración del período de validez legal de la patente base, por un periodo igual al transcurrido entre la fecha de presentación de la solicitud de la patente base y fecha de la primera autorización de comercialización en la UE, menos un período de cinco años.

–No obstante, la duración del certificado no podrá ser superior a cinco años a partir de la fecha en la que surta efecto.



19



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



11

Publication number:

**0 463 756 B1**

12

## EUROPEAN PATENT SPECIFICATION

45

Date of publication of patent specification: **19.04.95**

51

Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 487/04, A61K 31/505, A61K 31/635**

21

Application number: **91305137.1**

22

Date of filing: **07.06.91**

The file contains technical information submitted after the application was filed and not included in this specification

EP 463.756 B1 (1/4): de la primera familia de patentes de Pfizer sobre sildenafil

54

**Pyrazolopyrimidinone antianginal agents.**

30

Priority: **20.06.90 GB 9013750**

43

Date of publication of application:  
**02.01.92 Bulletin 92/01**

235 East 42nd Street  
New York, N.Y. 10017 (US)

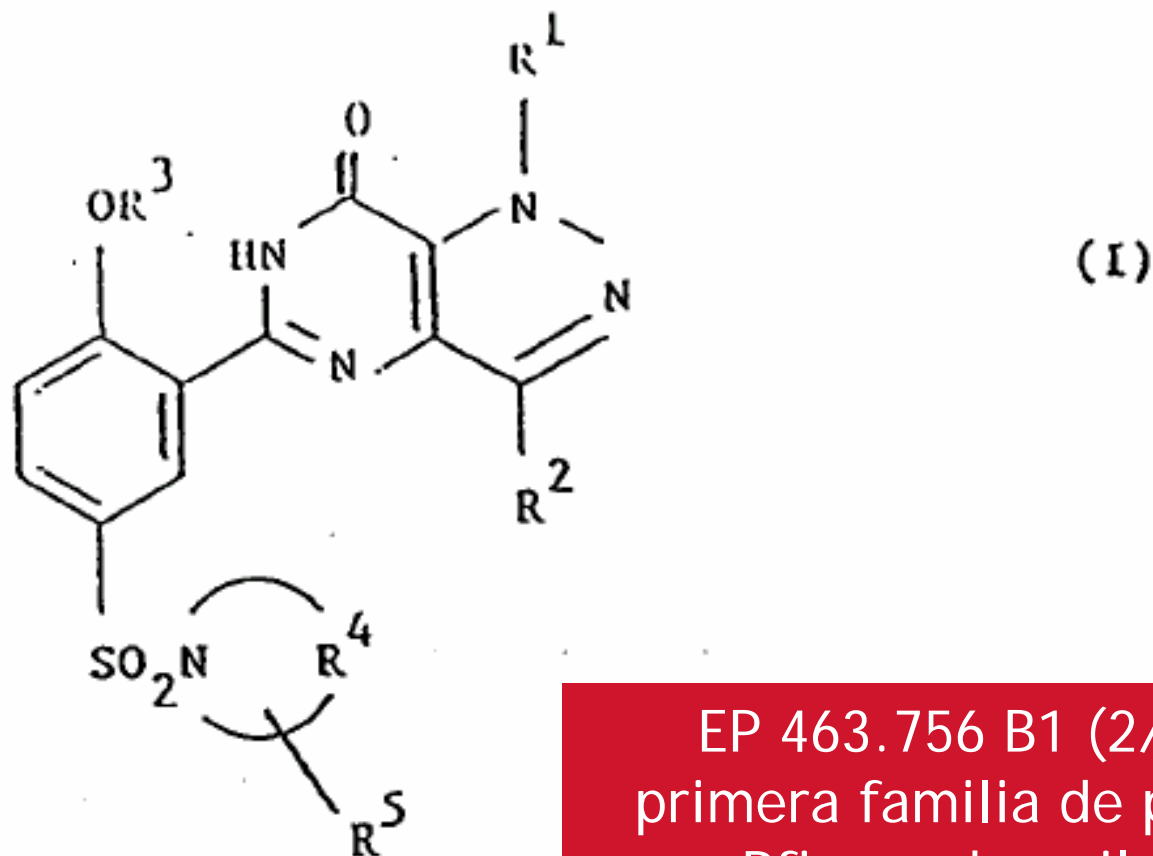
84

Designated Contracting States:  
**BE CH DE DK ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

## Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. A compound of the formula:



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

EP 463.756 B1 (2/4): de la primera familia de patentes de Pfizer sobre sildenafil

4. A compound as claimed in Claim 3 wherein said compound is selected from:

5-{2-ethoxy-5-[4-(2-propyl)piperazinylsulphonyl]phenyl}-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one; sildenafil

6. A compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1 to 4, for use in medicine, particularly for the treatment of angina, hypertension, heart failure or atherosclerosis.

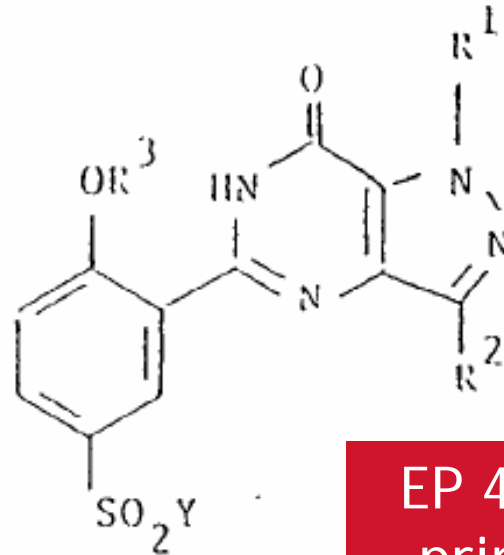
reivindicación al estilo primer uso terapéutico

7. The use of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1 to 4, for the manufacture of a medicament, particularly for the treatment of angina, hypertension, heart failure, atherosclerosis, stroke, peripheral vascular disease, conditions of reduced blood vessel patency, chronic asthma, bronchitis, allergic asthma, allergic rhinitis, glaucoma or diseases characterised by disorders of gut motility.

reivindicación de segundo uso terapéutico a la suiza

8. A compound of the formula:

producto químico intermedio  
(no farmacéutico)



EP 463.756 B1 (3/4): reivs. de la primera familia de patentes de Pfizer sobre sildenafilo

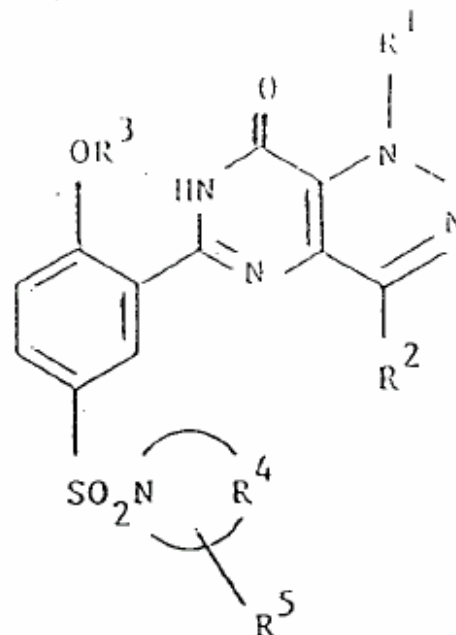
¿Eran patentables estos tipos de reivindicaciones en España antes del 8.10.1992?... parece que NO



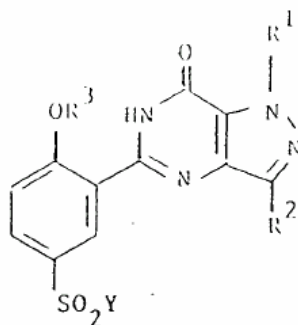
## Claims for the following Contracting State : ES

1. A process for preparing a compound of the formula:

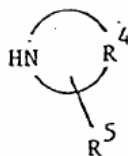
¡Hasta el 8.10.1992  
ESPAÑA Y GRECIA FUERON  
DIFERENTES!



and pharmaceutically acceptable salts thereof, which comprises reacting a compound of the formula:

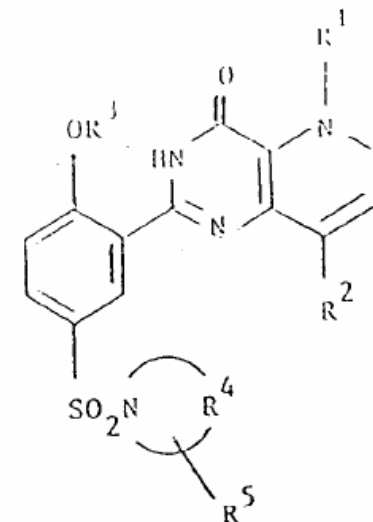


wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are as previously defined and Y is chloro, bromo or fluoro, with a compound of the formula:



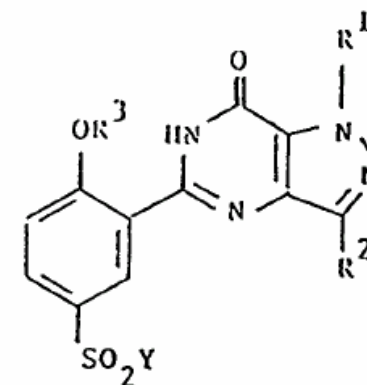
## Claims for the following Contracting State : GR

1. A process for preparing a compound of the formula:



7. A compound of the formula:

producto químico intermedio  
(no farmacéutico)



EP 463.756 B1 (4/4): reivs. de la  
primera familia de patentes de  
Pfizer sobre sildenafil

(19)



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

**EP 0 702 555 B1**

(12)

**EUROPEAN PATENT SPECIFICATION**

(45) Date of publication and mention  
of the grant of the patent:  
**11.03.1998 Bulletin 1998/11**

(21) Application number: **94916236.6**

(22) Date of filing: **13.05.1994**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/505**

**EP 702.555 B1 (1/2): de la  
segunda familia de patentes de  
Pfizer sobre sildenafilo**

**WO 94/28902 (22.12.1994 Gazette 1994/28)**

(54) **PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF IMPOTENCE**

PYRAZOLPYRIMIDINONE FÜR DIE BEHANDLUNG VON IMPOTENZ

PYRAZOLOPYRIMIDINONES UTILISEES POUR TRAITER L'IMPUISSANCE

(84) Designated Contracting States:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL PT  
SE**

(30) Priority: **09.06.1993 GB 9311920**

(43) Date of publication of application:  
**27.03.1996 Bulletin 1996/13**

(73) Proprietors:  
• **Pfizer Limited**

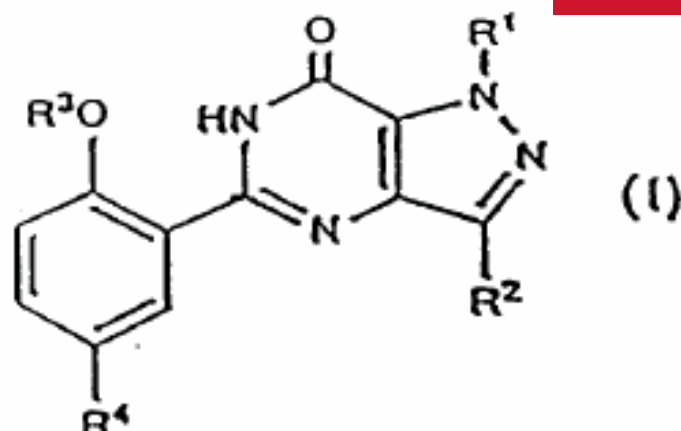
• **TERRETT, Nicholas Kenneth**  
**Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)**

(74) Representative:  
**Moore, James William, Dr. et al**  
**Pfizer Limited**  
**Ramsgate Road**  
**Sandwich Kent CT13 9NJ (GB)**

(56) References cited:  
**EP-A- 0 463 756** **EP-A- 0 526 004**

## Claims

1. The use of a compound of formula (I):



EP 702.555 B1: de la segunda familia de patentes de Pfizer sobre sildenafil

- or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing either entity, for the manufacture of a medicament for the curative or prophylactic treatment of erectile dysfunction in a male animal, including man.
6. The use according to claim 5 wherein the compound of formula (I) is 5-[2-ethoxy-5-(4-methyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-methyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-one.
  8. The use of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 7, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing either entity, for the manufacture of a medicament for the curative or prophylactic treatment of female sexual dysfunction. profético (sin pruebas)
  9. The use according to any one of claims 1 to 8 wherein the medicament is adapted for oral treatment.
  10. The use of a cGMP PDE inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutical composition containing either entity, for the manufacture of a medicament for the curative or prophylactic oral treatment of erectile dysfunction in man. ¡intolerable! (equivale a proteger el mecanismo de acción)
  11. The use according to claim 10 wherein the inhibitor is a cGMP PDE<sub>v</sub> inhibitor.

# Status de la patente europea EP 702.555 B1 sobre uso del sildenafil para el tratamiento de la impotencia: REVOCADA

Register Plus | Schedule of Fees | EBD

EP0702555 - PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF IMPOTENCE - Pfizer Limited

About this file

- Legal status
- Event history
- Citations
- Patent family
- All documents

Advanced Search | Search Results | Download XML Data | Print | Open in esp@cenet®

Search: Publication No. EP702555 Search

Open recent: Open

**EP0702555 - PYRAZOLOPYRIMIDINONES FOR THE TREATMENT OF IMPOTENCE** Show history

[Right-click to bookmark this link]

**Status:** ● Patent revoked  
Database last updated on: 05/01/2009

**Most recent event:** 28/11/2008 Lapse of the patent in a contracting state published on 31/12/2008 [2009/01]

18/03/1999	Invitation to proprietor to file observations on the notice of opposition
15/11/1999	Reply of patent proprietor to notice(s) of opposition
16/07/2001	Date of oral proceedings
11/10/2001	Despatch of minutes of oral proceedings
11/10/2001	Despatch of communication that the patent will be revoked
01/02/2005	Legal effect of revocation of patent [2005/47]

**Appeal following opposition:**

<b>12/11/2001</b>	<b>Appeal received No. T1212/01</b>
17/01/2002	Statement of grounds filed
03/02/2005	Result of appeal procedure: appeal of the proprietor was rejected
01/02/2005	Date of oral proceedings
04/02/2005	Minutes of the oral proceedings despatched



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 N.º de publicación: **ES 2 071 919**

51 Int. Cl.<sup>6</sup>: C07D 487/04

A61K 31/505

A61K 31/635

Validación en España de la EP 463.756  
B1 (primera familia de patentes de  
Pfizer sobre sildenafil)

12

TRADUCCION DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **91305137.1**

86 Fecha de presentación : **07.06.91**

87 Número de publicación de la solicitud: **0 463 756**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **02.01.92**

54 Título: **Agentes antianginosos de pirazolopirimidina.**

30 Prioridad: **20.06.90 GB 9013750**

73 Titular/es: **Pfizer Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, N.Y. 10017, US**

CCP de sildenafilo en España, extendiendo la protección relativa al mismo en la patente ES 2071919 hasta el 14.09.2013 (BOPI 1.03.2002)

21 C 9900010 (5)

22 12-03-1999

Fecha de concesión: 12-02-2002

73 US Pfizer Inc  
235 East 42ND Street  
New York, New York 10017 US

68 2071919

1998+8+2=2008, genérico respecto registro

54 **Agentes antianginosos de pirazolopirimidinona.**

92 EU/1/98/077/001-012 del 14-09-1998

93 UE EU/1/98/077/001-012 del 14-09-1998

94 14-09-2013

fecha límite del CCP: 1991-> 1998: 7 años, menos 5: 2 años a añadir a la fecha de caducidad de la patente: 2011+2=2013

95 Sildenafil (viagra).

# Tadalafilo

- Protección de producto per se en España y demás países.
- Salida del genérico respecto patente: **2017**.
- A partir de 2012 se podría lanzar el genérico respecto a la protección de datos de registro pero la vigencia de la patente lo impide

# Sildenafil

En España:

- 1ª familia de patentes: No protección de producto per se. CCP concedido en España hasta 2013 (protección de procedimiento!)
- 2ª familia de patentes: Uso para la disfunción eréctil. EP revocada
- Posible genérico respecto registro en España porque no hay protección de producto per se, a partir de **2008**.

En otros países con protección de producto por la 1ª familia de patentes:

- la patente caduca el 2011. Depende de los CCPs.
- a partir de 2008 se podría lanzar el genérico respecto a la protección de datos de registro pero la vigencia de la patente lo impide



# Sildenafil cinfa EFG, para el tratamiento de la disfunción eréctil

02/09/2010 | Medicamentos genéricos

[← Volver](#)

[✉ Enviar a un amigo](#)

Cinfa ha lanzado un fármaco genérico que ayuda a lograr la erección necesaria para mantener una actividad sexual satisfactoria



**Sildenafil**  
**Normon EFG**  
*Sildenafil*



SILDENAFILO SANDOZ EFG 100 MG 4  
COMP

SANDOZ FARMACEUTICA,S.A. 28,10

SILDENAFILO SANDOZ EFG 50 MG 8  
COMP

SANDOZ FARMACEUTICA,S.A. 46,52

# CCP pediátrico

- Reglamento EC No 1901/2006
- Aprobado el 12 de diciembre de 2006. El 20 de diciembre se aprobaron pequeños cambios: Reglamento EC No 1902/2006
- Entró en vigor el 26 de enero de 2007
- Extensión de **6 meses** por ensayos con niños
- Art 36, tras cumplir unos requisitos, se dará el CCP pediátrico a:
  - Medicamentos protegidos por un CCP o por una patente que permita obtener un CCP.
  - No se aplicarán a los medicamentos declarados huérfanos
  - No se aplicará si se extiende la exclusividad de datos (1 año), no se puede dar el CCP pediátrico

**Para un medicamento huérfano: se extiende la exclusividad de datos de 10 a 12 años**

# Extensiones y protección en Estados Unidos

- **Data Exclusivity:**
  - (1984) Ley de Waxman-Hatch: Patent Term Restoration: hasta 5 años (dependiendo fecha de aprobación de la FDA)
  - La patente básica tiene que estar en vigor y autorizado el medicamento
- **Exclusividad pediátrica** adicional de 6 meses
- El primer genérico que sale para una especialidad de referencia tiene **6 meses (180 días) de exclusividad** frente a los otros.
- Patentes listadas en el Orange Book:
  - Listadas por el titular de la especialidad de referencia
  - El solicitante de un ANDA (Abbreviated New drug application) tiene que declarar que no infringe las patentes listadas o si las infringe que no son válidas o unenforceable (procedimiento llamado Challenging).
  - FDA envía la información al titular de la especialidad de referencia y éste podrá poner una acción de infracción basada sólo en las patentes listadas.

# Otros instrumentos del innovador

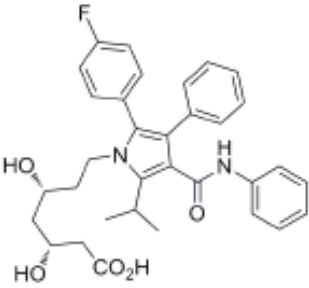
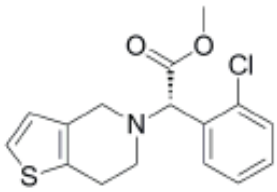
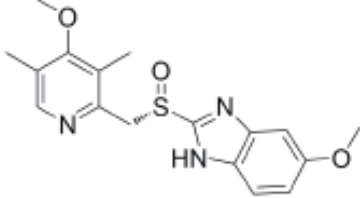
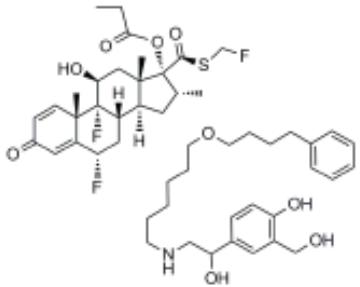
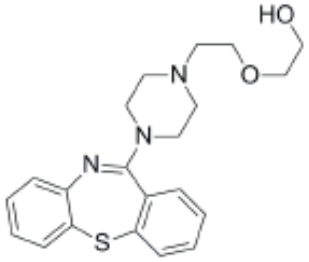

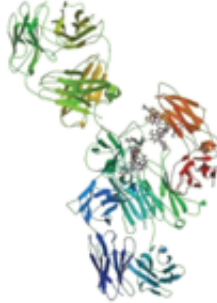
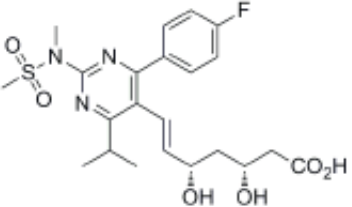
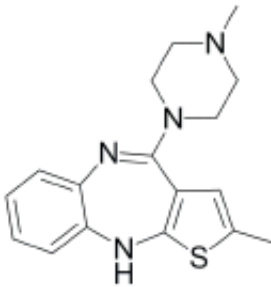
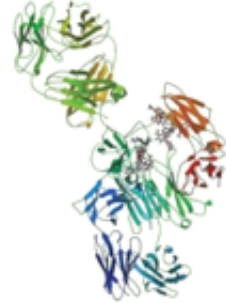
- Genéricos autorizados (o también llamados genéricos con marca): genéricos que lanza el innovador
  - se beneficia del periodo de exclusividad de 180 días en US por ser el primer genérico
  - son como los de marca pero reetiquetados
  - ¿Anticompetitivo?
- Alianzas o creación de divisiones de genéricos
- Guerra de precios
- Marketing agresivo para que se compre el innovador vs genérico
- Pleitos de infracción
- Cuidar la marca: el único derecho de propiedad industrial que puede mantenerse indefinidamente si se pagan las tasas.



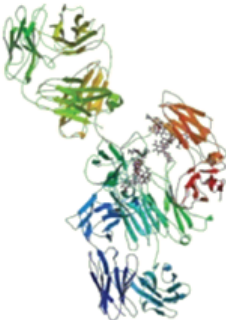
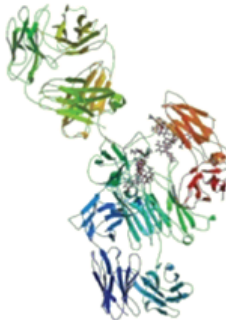

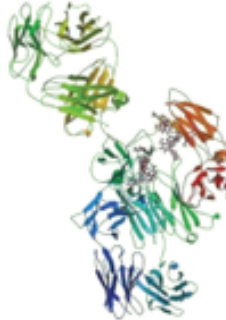
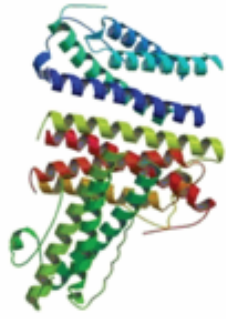
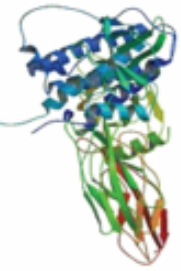

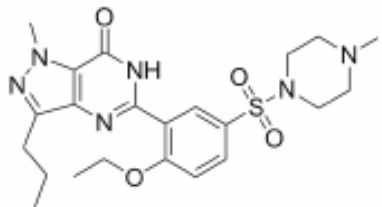
**La patente caduca,**

**... oportunidad para otros**

# Top 200 pharmaceutical products by worldwide sales 2009

<p>1 <b>Lipitor</b> (Atorvastatin)</p>  <p><b>Pfizer</b></p> <p>\$13288 Million Cholest&amp;Trigly.Regulator</p>	<p>2 <b>Plavix</b> (Clopidogrel)</p>  <p><b>Bristol Myers Squibb</b></p> <p>\$9059 Million Platelet Aggr.Inhibitors</p>	<p>3 <b>Nexium</b> (Esomeprazole)</p>  <p><b>AstraZeneca</b></p> <p>\$8236 Million Antilucerants</p>	<p>4 <b>Seretide</b> (Fluticasone &amp; Salmeterol)</p>  <p><b>gsk</b> GlaxoSmithKline</p> <p>\$8098 Million B2-Stimulants+Corticoids</p>	<p>5 <b>Seroquel</b> (Quetiapine)</p>  <p><b>AstraZeneca</b></p> <p>\$5974 Million Antipsychotics</p>
<p>6 <b>Enbrel</b> (Etanercept)</p>  <p><b>AMGEN</b></p> <p>\$5983 Million Spec Antirheumatic Agent</p>	<p>7 <b>Remicade</b> (Infliximab)</p>  <p><b>Johnson &amp; Johnson</b></p> <p>\$5453 Million Immunosuppressive Agents</p>	<p>8 <b>Crestor</b> (Rosuvastatin)</p>  <p><b>AstraZeneca</b></p> <p>\$5383 Million Cholest&amp;Trigly.Regulator</p>	<p>9 <b>Zyprexa</b> (Olanzapine)</p>  <p><b>Lilly</b></p> <p>\$5295 Million Antipsychotics</p>	<p>10 <b>Humira</b> (Adalimumab)</p>  <p><b>Abbott</b></p> <p>\$5032 Million Spec Antirheumatic Agent</p>

# Top 200 pharmaceutical products by worldwide sales 2009

<p>11 <b>Avastin</b> (Bevacizumab)</p>  <p><b>Roche</b></p> <p>\$5013 Million All Oth. Antineoplastics</p>	<p>13 <b>Mabthera</b> (Rituximab)</p>  <p><b>Roche</b></p> <p>\$4681 Million All Oth. Antineoplastics</p>	<p>18 <b>Lantus</b> (Insulin Glargine)</p>  <p><b>sanofi aventis</b></p> <p>\$3968 Million Human Insulin+Analogues</p>	<p>20 <b>Herceptin</b> (Trastuzumab)</p>  <p><b>Roche</b></p> <p>\$3890 Million All Oth. Antineoplastics</p>
<p>22 <b>Neulasta</b> (Pegfilgrastim)</p>  <p><b>AMGEN</b></p> <p>\$3678 Million Immunostim Ag Ex Intfron</p>	<p>28 <b>Epogen</b> (Epoetin Alfa)</p>  <p><b>AMGEN</b></p> <p>\$3099 Million Erythropoietin Products</p>	<p>37 <b>Erypo</b> (Epoetin Alfa)</p>  <p><b>Johnson &amp; Johnson</b></p> <p>\$2474 Million Erythropoietin Products</p>	<p>44 <b>Viagra</b> (Sildenafil)</p>  <p><b>Pfizer</b></p> <p>\$2308 Million Erectile Dysfunction Prd</p>

# Biofármacos, medicamentos biológicos

La biotecnología ha permitido:

- Nuevos abordajes terapéuticos de enfermedades graves y largas que no son abordables por la farmacia clásica:
  - Oncología es la mayor área
  - diabetes, artritis reumatoide, insuficiencia renal crónica y esclerosis múltiple
- Sistema más eficiente de producción de medicamentos biológicos

“2.500 l de orina de pacientes anémicos = dosis de eritropoyetina de paciente en diálisis durante 1 año” (E. Goldwasser)



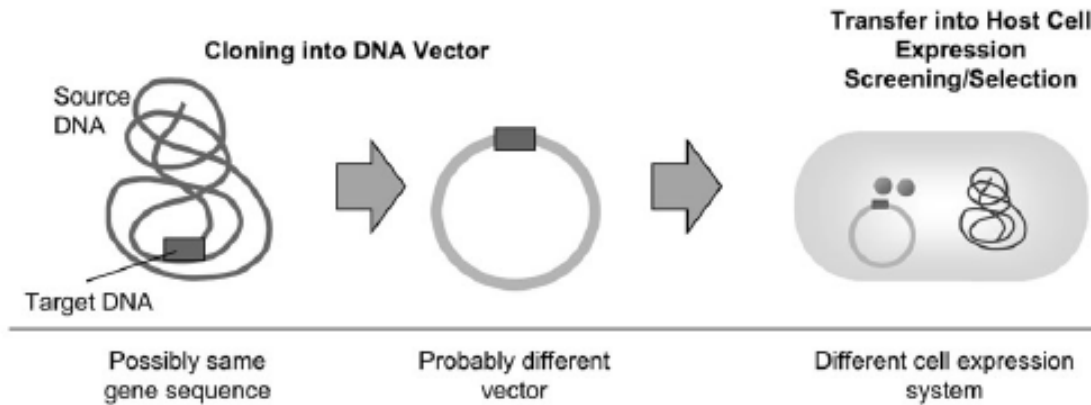


# Biofármacos

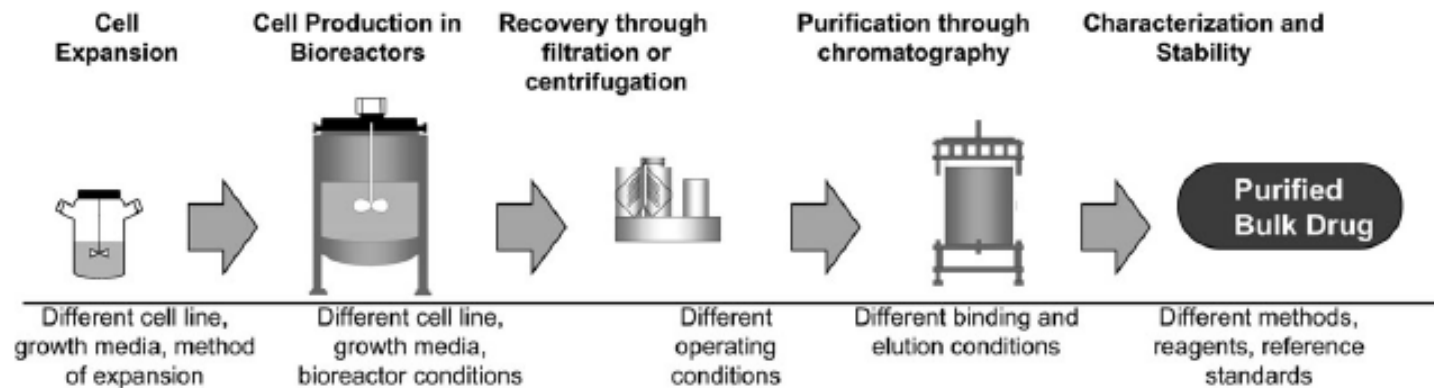
- Robert Swanson y Herbert Boyer fundaron la primera empresa biotecnológica en 1976 (más tarde Genentech) cuando empezaron a utilizar las técnicas de ingeniería genética para obtener proteínas terapéuticas comerciales.
- Después de 30 años, las compañías bioctecnológicas han conseguido varios éxitos: insulina humana, hormona del crecimiento y EPO.
- Hoy, los biofármacos suponen un 10-15% del mercado farmacéutico mundial con unas ventas sólo en US de \$30 billones
- 1/3 de los productos en desarrollo son biotecnológicos
- 1 de cada 5 nuevos fármacos es de origen biotecnológico.
  
- Biofármaco = producto medicinal desarrollado mediante una o varias de las técnicas biotecnológicas: rDNA, expresión génica controlada, anticuerpos.

# Procedimientos biotecnológicos

## Cloning and Protein Expression

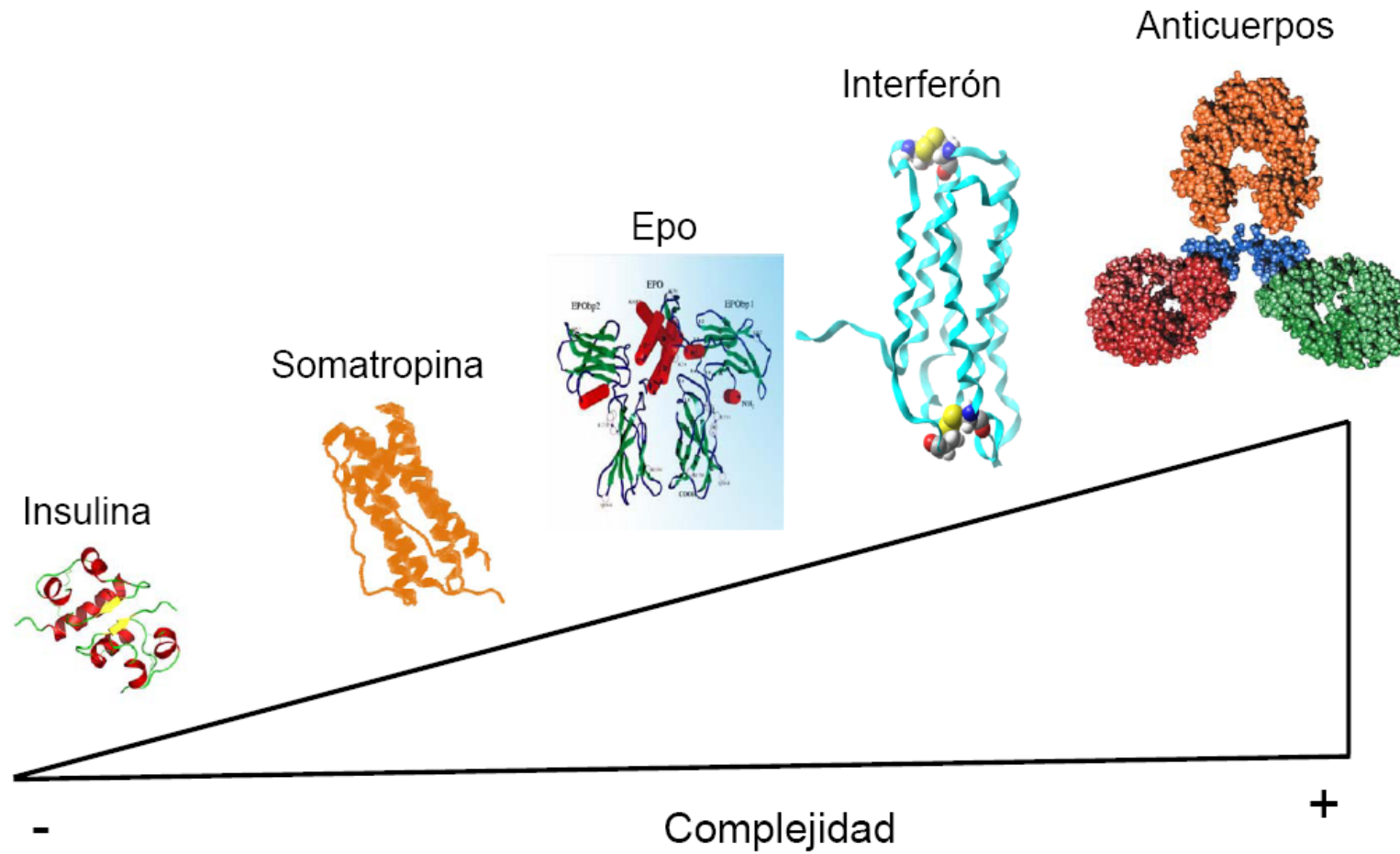


## Protein Production, Purification and Validation,



*Annals of Oncology* 19: 411–419, 2008  
doi:10.1093/annonc/mdm345  
Published online 14 September 2007

# Complejidad de los biofármacos



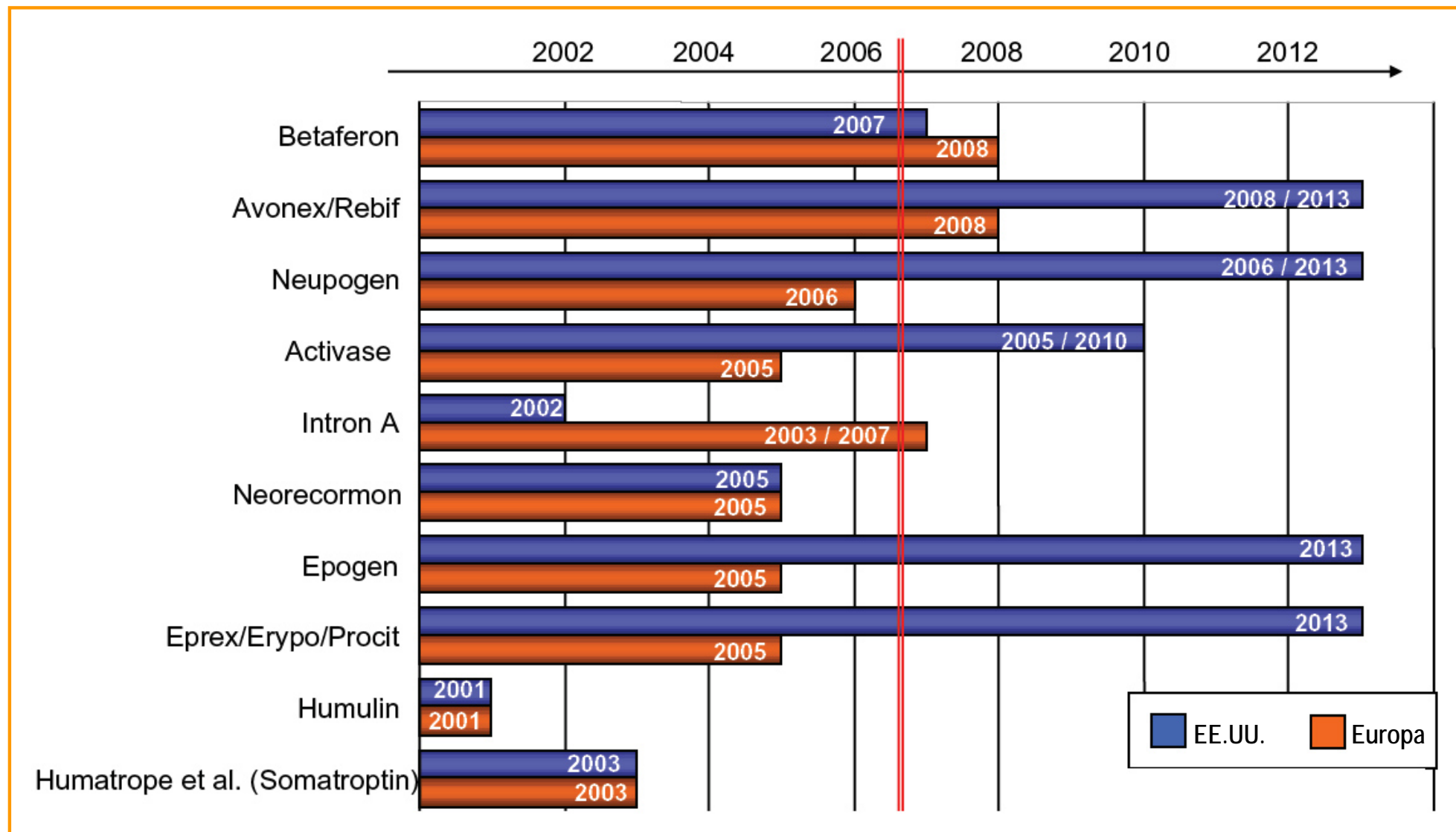
Javier Garrido. Sandoz. Biocat 2009

## Biosimilares

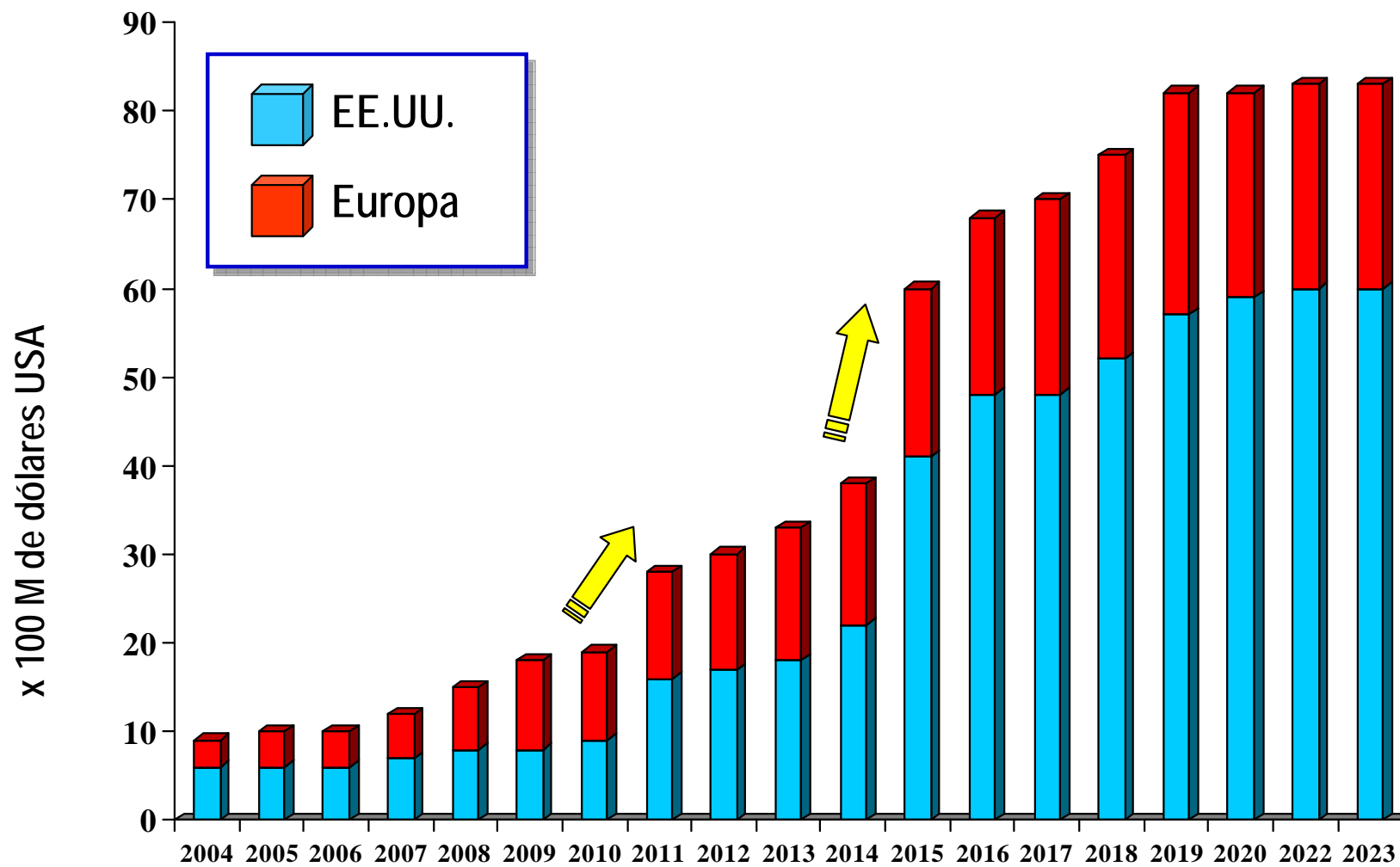
Las patentes de la primera generación de biofármacos son de 1980, por lo que están empezando a caducar y da la oportunidad de salida de biosimilares.

---

# Expiración de las patentes de medicamentos biotecnológicos en EP y US

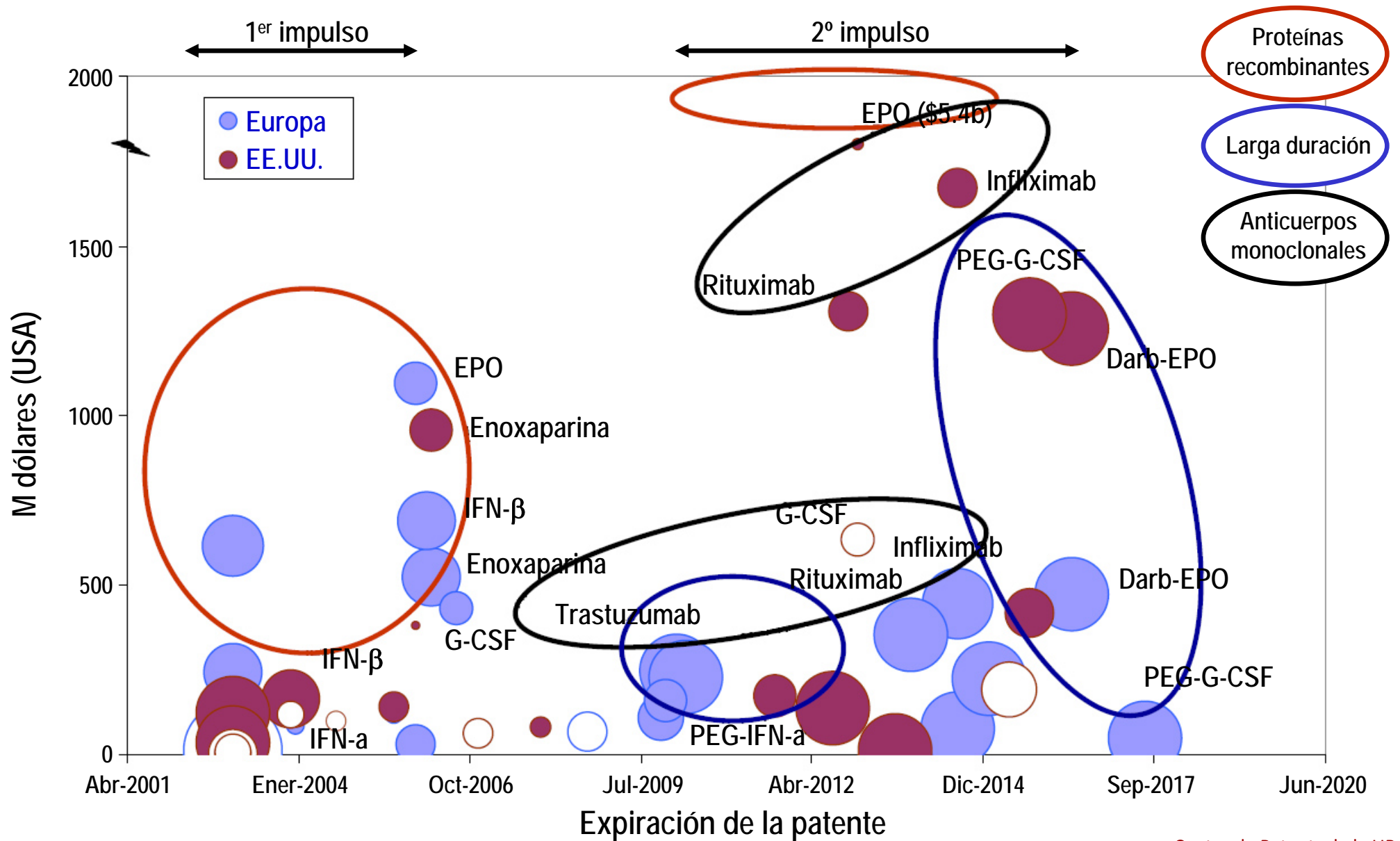


# Expiración de las patentes de medicamentos biotecnológicos en EP y US



Hospira, 2007

# Biosimilares: 2 impulsos y 3 niveles de dificultad



## 2701 Patent Term. 35 U.S.C. 154

(a) IN GENERAL (2) TERM.-Subject to the payment of fees under this title, such grant shall be for a term beginning on the date on which the patent issues and ending **20 years from the date on which the application for the patent was filed** in the United States or, if the application contains a specific reference to an earlier filed application or applications under section 120, 121, or 365(c) of this title, from the date on which the earliest such application was filed.

A patent granted on a continuation, divisional, or continuation-in-part application that was filed on or after June 8, 1995, will have a term which ends twenty years from the filing date of earliest application for which a benefit is claimed under 35 U.S.C. 120, 121, or 365(c), regardless of whether the application for which a benefit is claimed under 35 U.S.C. 120, 121, or 365(c) was filed prior to June 8, 1995.

According to the US patent law applications **filed before June 8, 1995** has duration of **17 years from grant or 20 years from the filing date, whichever period end last.**

Patent filed after June 8, 1995 has a term beginning on the date on which the patent issues and ending 20 years from the date on which the application for the patent was filed.



# Diferencias biofármaco vs fármaco clásico por síntesis química

**Tamaño. Son macromoléculas**

*Afecta absorción, distribución, eliminación*

**Fácilmente degradables**

*Proteasas ubicuas (ej. estómago)*

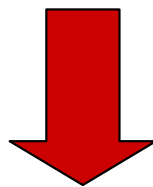
**Inestables (cambios estructurales)**

*Comportamiento impredecible-errático*

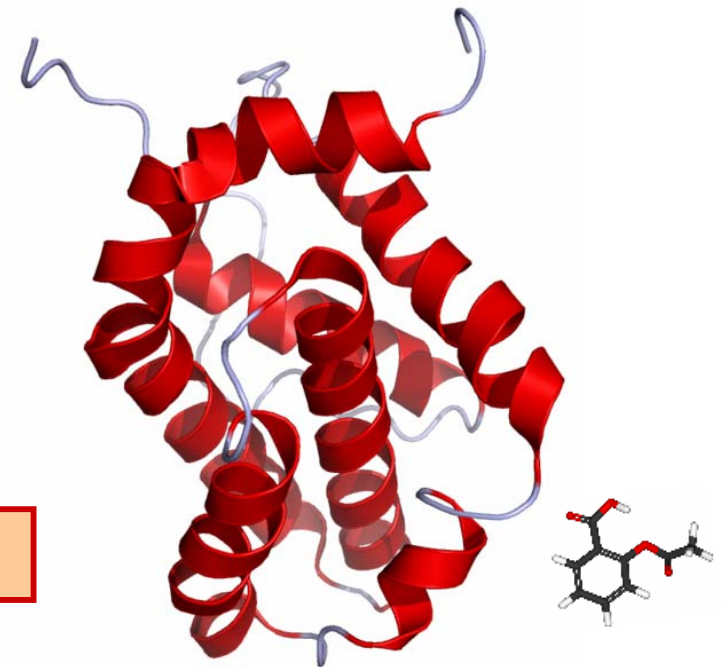
**Similitud moléculas endógenas**

*Dificultad determinación en laboratorio*

**Inmunogenicidad**



Calidad, Eficacia terapéutica, seguridad

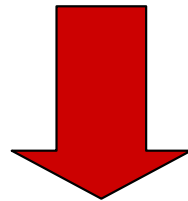


# Biofármacos: el procedimiento es el producto

*Más compleja producción y estructura que fármacos de síntesis química*

La estructura de la proteína recombinante (el producto final) está muy condicionada por el proceso productivo que se aplique

Imposible garantizar la producción de 2 copias estructuralmente idénticas (cientos de fases irreproducibles)



Pequeñas diferencias proceso de producción = posible gran impacto farmacológico-clínico: eficacia y/o seguridad

Para un biosimilar debe garantizarse que diferencias replicar-innovador no alteran “peligrosamente” eficacia y seguridad

# Biosimilar vs genérico

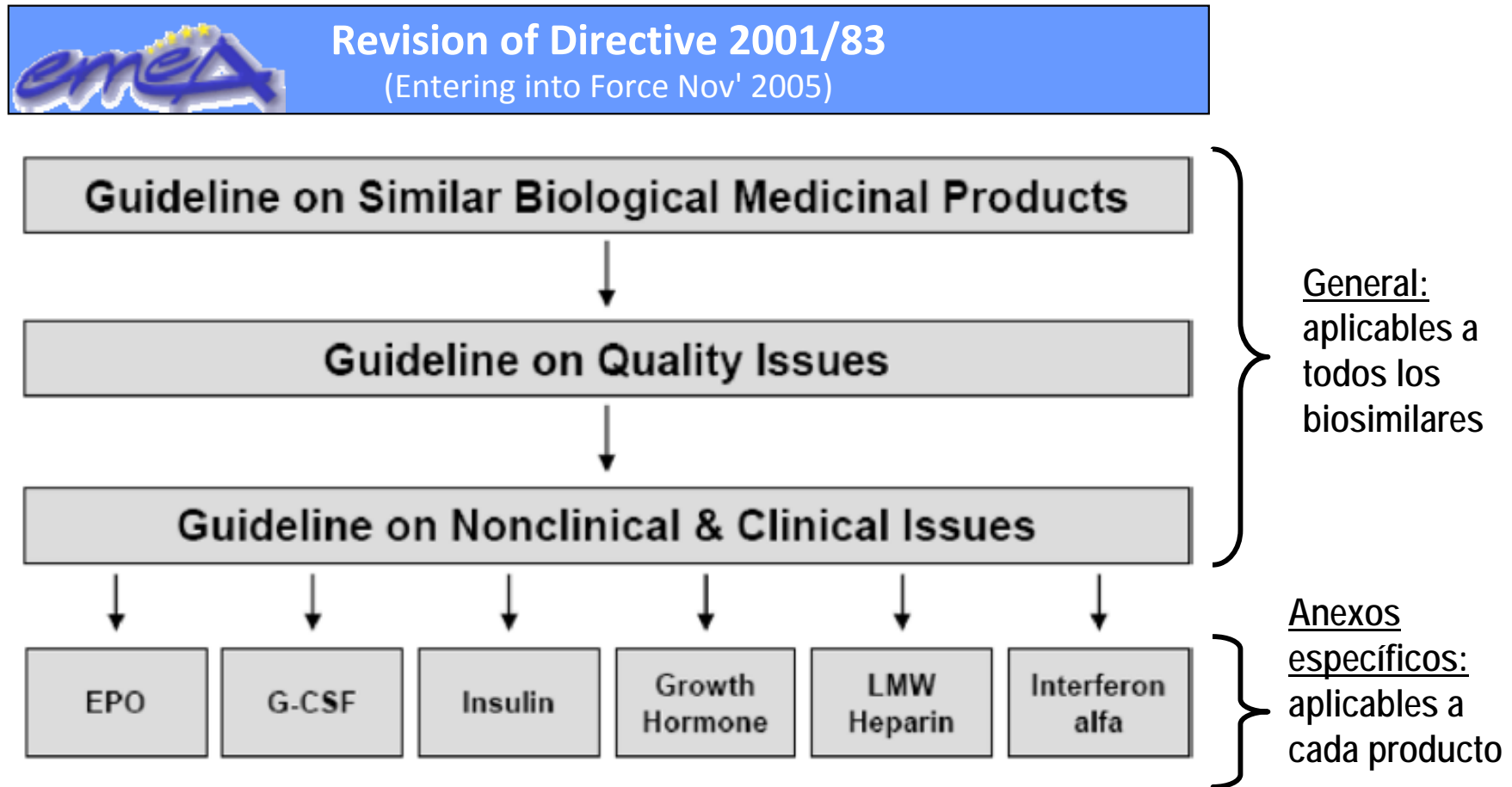
**Genérico** = réplica “exacta” de un fármaco de síntesis química desde el punto de vista estructural. Se estudia calidad y bioequivalencia PK. Se asume eficacia y seguridad.

Se considera bioequivalente si los análisis muestran la misma composición y los estudios farmacocinéticos demuestran la misma absorción. Se asume que el perfil farmacocinético predice la respuesta clínica.

Esto no aplica a los biosimilares:

- son macromoléculas complejas con mecanismos de acción complicados
- La relación entre la farmacodinámica y el efecto clínico no está clara. Además hay pocos marcadores eficaces establecidos.
- Los biofármacos tienen muchas veces múltiples sitios de acción
- No hay técnicas exhaustivas de análisis de las moléculas

# Guías para el desarrollo de biosimilares en la Unión Europea



**Biosimilar** = nombre dado por la EMEA a un biomedicamento *comparable* en cuanto a calidad, seguridad y eficacia a un biomedicamento innovador, llamado fármaco de referencia (patente expirada). El principio activo de un medicamento biosimilar es *parecido* al del medicamento de referencia.

# Biosimilares autorizados por la EMEA

**Taula 1. Biosimilars autoritzats per l'EMEA**

Fàrmac biosimilar	Laboratori	Autorització de l'EMEA	Autorització de l'AEMPS	Disponibilitat a Espanya
Omnitrope® (hormona de creixement) INN: somatropina	Sandoz GmbH	Abril 2006	Juliol 2006	Comercialitzat
Valtropin® (hormona de creixement) INN: somatropina	BioPartners	Abril 2006	-	-
Binocrit® (eritropoetina) INN: epoetina alfa	Sandoz GmbH	Agost 2007	Febrer 2008	Pendent de comercialització
Epoetina alfa Hexal® (eritropoetina) INN: epoetina alfa	Hexal Biotech GmbH	Agost 2007	-	-
Abseamed® (eritropoetina) INN: epoetina alfa	Medice Arzneimittel	Agost 2007	-	-
Silapo® (eritropoetina) INN: epoetina zeta	Stada Arzneimittel	Desembre 2007	-	-
Retacrit® (eritropoetina) INN: epoetina zeta	Hospira Enterprises BV	Desembre 2007	Febrer 2008	Comercialitzat
Ratiograstim® INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Setembre 2008	Setembre 2008	Pendent de comercialització
Biograstim® INN: filgrastim	CT Arzneimittel GmbH	Setembre 2008	-	-
Tevagrastim® INN: filgrastim	Teva Pharma BV	Setembre 2008	-	-
Filgrastim ratiopharm INN: filgrastim	Ratiopharm Arzneimittel GmbH	Setembre 2008	-	-

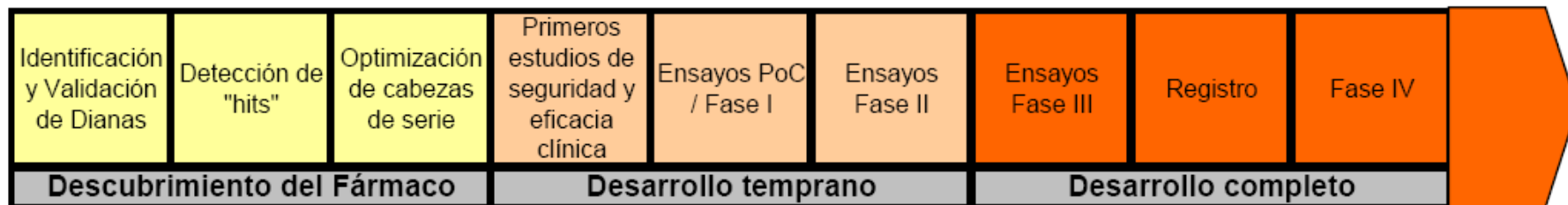
INN: *international non-proprietary name*; EMEA: Agència Europea del Medicament; AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

# Aspectos regulatorios EMEA

- No es posible la extrapolación de directrices de desarrollo de genéricos a biosimilares por:
  - El “proceso es el producto”
  - Imposible caracterización completa del biomedicamento
  - Probable microheterogenicidad de biotecnológicos
- Procedimiento centralizado
- Biosimilar = forma farmacéutica, dosis y vía de administración que el innovador
- No es posible la extrapolación entre vías de administración diferentes
- El producto de referencia debe ser el mismo para todo el dossier y estar disponible en la EU.
- Hay que demostrar que se comportan igual en cuanto a eficacia y seguridad (sean o no idénticos estructuralmente)

- Evaluación de inmunogenicidad, calidad
- Estudios en animales (in vivo) e in vitro (fase preclínica)
- Estudios en pacientes: en fase 1 y 3 (valoración PK/PD, eficacia - seguridad)
- PGR: Estudios de farmacovigilancia

## INNOVADOR CON PATENTE



## INNOVADOR PATENTE EXPIRADA



Javier Garrido. Sandoz. Biocat 2009

# Genéricos vs Biosimilares

Identificación: INN (International Non-proprietary Name)  
 En el caso de los biosimilares el INN es insuficiente para garantizar su trazabilidad



	<b>Genérico</b>	<b>Biosimilar</b>
Desarrollo	2-3 años	6-9 años
Ensayos clínicos	< 1 año (estudios de bioequivalencia)	2-3 años (estudios Fase I, III y (V))
Número de pruebas para establecer calidad	<100	>2000
Coste	0.5 y 1.5 M €	5 y 60 M €



# Aspectos regulatorios en US para Follow-on Biologics (FOBs)

Patient Protection and Affordable Care Act aprobada el 23 de marzo de 2010 por Barack Obama. Incluye the **Approval pathway for Biosimilar Biological Products legislation**:

- Creation of biosimilarity and interchangeability standards for assessing FOBs applications
- Data exclusivity: **12 years of data exclusivity** for innovator biologics.
- Creation of a patent information exchange regime prior to FOB patent litigation. No public patent listing process (no Orange Book).
- Definition of Biological product: a virus, therapeutic serum, toxin, antitoxin, vaccine, blood, blood component or derivative, allergenic product, **protein (except any chemically synthesized polypeptide)**, or analogous product, or arsphenamine or derivative of arsphenamine (or any other trivalent organic arsenic compound), applicable to the prevention, treatment, or cure of a disease or condition of human beings.

# Qué patentes hay detrás. Eritropoyetina

- Glycoprotein
- Molecular mass 30,000 Daltons
- 165 amino acid chain with four oligosaccharide side chains and a leader peptide of 27 amino acid residues.
- Treatment of anemia. Epo stimulates the production of red blood cells.
- Epogen (erythropoietin- $\alpha$ ) → without this product (and the patents) Amgen did not exist.
- The patents behind erythropoietin (Epo) provide \$2.5 billion a year in revenues.
- Amgen filed a large portfolio of patents, the first containing DNA sequences encoding Epo (filed at the USPTO in 1984 and granted in 1987). US4703008
- It was approved by the FDA in 1989.
- The European patent expired in 2004 and it is still in force in US.

# EP148605 - Kirin Amgen

1. A DNA sequence for use in securing expression in a procaryotic or eucaryotic host cell of a polypeptide product having at least part of the primary structural confirmation of that of erythropoietin to allow possession of the biological property of causing bone marrow cells to increase production of reticulocytes and red blood cells and to increase hemoglobin synthesis or iron uptake, said DNA sequence selected from the group consisting of:

(a) the DNA sequences set out in Tables V and VI or their complementary strands;

(b) DNA sequences which hybridize under stringent conditions to the protein coding regions of the DNA sequences defined in (a) or fragments thereof; and

(c) DNA sequences which, but for the degeneracy of the genetic code, would hybridize to the DNA sequences defined in (a) and (b).

# EP148605 - Kirin Amgen

2. A DNA sequence according to point 1 encoding human erythropoietin.
3. A cDNA sequence according to point 1 being a monkey species erythropoietin coding DNA sequence.
4. A DNA sequence according to point 3 and including the protein coding region set forth in Table V.
5. A genomic DNA sequence according to point 1 or 2.
6. A human species erythropoietin coding DNA sequence according to point 5.
7. A DNA sequence according to point 6 and including the protein coding region set forth in Table VI.
8. A DNA sequence according to point 1 or 2, covalently associated with a detectable label substance.
9. A DNA sequence according to point 8, wherein the detectable label is a radiolabel.
10. A single-strand DNA sequence according to point 8 or 9.

# EP148605 - Kirin Amgen

11. A DNA sequence according to point 1, coding for [Phe<sup>15</sup>]hEPO, [Phe<sup>49</sup>]hEPO, [Phe<sup>145</sup>]hEPO, [His<sup>7</sup>]hEPO, [Asn<sup>2</sup> des-Pro<sup>2</sup> through Ile<sup>6</sup>]hEPO, [des-Thr<sup>16</sup>] through Arg<sup>166</sup>]hEPO, or[Δ27-55]hEPO.
12. A procaryotic or eucaryotic host cell transformed or transfected with a DNA sequence according to any one of points 1, 2, 3, 6, 7 and 8, in a manner allowing the host cell to express said polypeptide product.
13. A transformed or transfected host cell according to point 12 which host cell is capable of glycosylating said polypeptide.
14. A transformed or transfected mammalian host cell according to point 13.
15. A transformed or transfected COS cell according to point 13.
16. A transformed or transfected CHO cell according to point 13.
17. A biologically functional circular plasmid or viral DNA vector including a DNA sequence according to any one of points 1, 2, 3, 5, 6, 7, or 11.
18. A procaryotic or eucaryotic host cell stably transformed or transfected with a DNA vector according to point 17.

# EP148605 - Kirin Amgen

19. A recombinant polypeptide having part or all of the primary structural conformation of human or monkey erythropoietin as set forth in Table VI or Table V or any allelic variant or derivative thereof possessing the biological property of causing bone marrow cells to increase production of reticulocytes and red blood cells to increase hemoglobin synthesis or iron uptake and characterized by being the product of eucaryotic expression of an exogenous DNA sequence and which has higher molecular weight by SDS-PAGE from erythropoietin isolated from urinary sources.

20. A glycoprotein polypeptide according to point 19 having an average carbohydrate composition which differs from that of human erythropoietin isolated from urinary sources.

21. A polypeptide according to point 19 or 20 wherein the exogenous sequence is a cDNA sequence.

22. A polypeptide according to point 19 or 20 wherein the exogenous DNA sequence is a genomic DNA sequence.

23. A polypeptide according to point 19 or 20 wherein the exogenous DNA sequence is carried on an autonomously replicating circular DNA plasmid or viral vector.

24. A polypeptide according to any one of points 19 to 23 further characterized by being covalently associated with a detectable label substance.

25. A polypeptide according to point 24, wherein said detectable label is a radiolabel.

# EP148605 - Kirin Amgen

26. A polypeptide product of the expression in a eucaryotic host cell of a DNA sequence according to any of points 1, 2, 3, 5, 6 and 7.

27. A process for production of a polypeptide having at least part of the primary structural conformation of erythropoietin to allow possession of the biological property of causing bone marrow cells to increase production of reticulocytes and red blood cells and to increase hemoglobin synthesis or iron uptake, which process is characterized by culturing under suitable nutrient conditions a procaryotic or eucaryotic host cell transformed or transfected with a DNA sequence according to any of points 1, 2, 3, 5, 6 and 7 in a manner allowing the host cell to express said polypeptide; and optionally isolating the desired polypeptide product of the expression of the DNA sequence.

28. A process according to point 27, characterized by culturing a host cell of any one of points 12 to 16.

29. A process according to point 27 or 28 for production of a polypeptide of any one of points 19 to 23 and 26.

30. A pharmaceutical composition comprising a polypeptide produced in accordance with the process of point 27, 28 or 29 and a pharmaceutically acceptable diluent, adjuvant or carrier.

31. A pharmaceutical composition according to point 30, comprising a polypeptide of any one of points 19 to 23 and 26.

# rhGH

- Human growth hormone (hGH) produced by recombinant DNA technology.
- 191 amino acids and a molecular weight of 22,125 Dalton (amino acid sequence identical to that of pituitary-derived hGH)
- Administration of hGH to hypopituitary children first reported more than 40 years ago
- Originally obtained from cadaver pituitaries and was available in limited quantities
- Since 1985 recombinant hGH (rhGH, somatropin) has replaced human pituitary-derived growth hormone (pit-hGH): availability and elimination of the pit-hGH associated risk of Creutzfeldt-Jacob disease
- Since 1987, several medicinal products containing rhGH as active ingredient approved for daily administration: Humatrope<sup>®</sup> (Eli Lilly), Nutropin<sup>®</sup> (Genentech), Genotropin<sup>®</sup> (Pharmacia), Norditropin<sup>®</sup> (Novo Nordisk) or Saizen<sup>®</sup> (Serono).



# rhGH

- Genentech Inc (US) was the first to clone hGH around 1980 and in Europe has the basic first Genentech patent families relating to this expired.
- There is no granted US patent still in force in this Genentech family.
  
- Family EP22242B1 CLONING VEHICLE, METHOD OF CONSTRUCTING IT, METHOD OF PRODUCING HUMAN GROWTH HORMONE AND BACTERIA THEREFOR. **Filing EP: 1980**

*Búsqueda de patentes sobre somatropin: 1500 documentos*

1. A method of constructing a replicable cloning vehicle capable, in a microbial organism, of expressing a particular polypeptide of known amino acid sequence wherein a gene coding for the polypeptide is inserted into a cloning vehicle and placed under the control of an expression promoter,  
**characterized in that**  
the gene coding for the polypeptide is prepared by
  - (a) obtaining by reverse transcription from messenger RNA a first gene fragment for an expression product other than said polypeptide, which fragment comprises at least a substantial portion of the coding sequence for said polypeptide;
  - (b) where the first fragment comprises protein-encoding codons for amino acid sequences other than those contained in said polypeptide, eliminating the same while retaining at least a substantial portion of said coding sequence, the resulting fragment nevertheless coding for an expression product other than said polypeptide;the product of step (a) or, where required, step (b) being a fragment encoding less than all of the amino acid sequence of said polypeptide;
  - (c) providing by organic synthesis one or more gene fragments encoding the remainder of the amino acid sequence of said polypeptide, at least one of said fragments coding for the amino-terminal portion of the polypeptide; and
  - (d) deploying the synthetic gene fragment(s) of step (c) and that produced in step (a) or (b), as the case may be, in a replicable cloning vehicle in proper reading phase relative to one another.
  
7. The method of Claim 5 wherein the polypeptide is human growth hormone, and wherein the first fragment comprises protein-encoding codons for amino acid sequences other than those in human growth hormone, and wherein elimination step (b) yields the Hae III restriction enzyme fragment of the first fragment.
  
11. The plasmid pGH6 (ATCC, No. 40012)  
**characterized in that**  
it is obtainable from known pBR322 by inserting a 285 base pair Eco RI fragment known from plasmid pKB268, containing two 95 base pair UV5 lac promoter fragments separated by a 95 base heterologous DNA fragment, into the Eco RI site of pBR322 in proper reading phase with the gene for tetracycline resistance, and destroying the tetracycline gene distal Eco RI site by partial Eco RI digestion, repair of the resulting single-stranded Eco RI ends with DNA polymerase I and recircularization of the plasmid by blunt-end ligation.

20. A method of producing human growth hormone in a manner known per se which comprises:
- (a) disposing a culture according to Claim 19 within a fermenter vessel comprising aeration and agitation means in an aqueous, nutrient-containing fermentation broth;
  - (b) growing up the culture under aeration and agitation while supplying additional nutrients as required to maintain vigorous growth;
  - (c) separating the resulting cellular mass from the fermentation broth;
  - (d) lysing the cells to free the contents thereof;
  - (e) separating cellular debris from supernatant; and
  - (f) isolating and purifying human growth hormone contained in the supernatant.
21. The method of Claim 20 wherein the bacteria are transformant *E. coli* having a selection characteristic and wherein selection pressure is applied to discourage competition by wild-type *E. coli*.

US4898830. Filing 1987, granted 1990, **expired 2007**

Claim 1: A DNA molecule consisting of DNA encoding amino acids 1-191 of human growth hormone.

EP and US patents of this family expired.

**NO VALID PATENT PROTECTION ON RECOMBINANT hGH as such**

# Forms of rhGH

Examples:

Novo Nordisk has a later filed family (EP filing date 1986) relating to production of a variant of rhGH by use of a special DAP I amino-peptidase enzyme.

In Europe, this Novo family has lapsed, however in US this Novo family still has protection until 2014

Family EP217814B2. A PROCESS FOR PRODUCING HUMAN GROWTH HORMONE.  
Expired 2006.

1. A process for producing authentic human growth hormone (hGH), wherein a biosynthetically formed amino terminal extended hGH is digested with an aminopeptidase, CHARACTERIZED IN that the amino terminal extended hGH used has the formula X-hGH, wherein X is an amino acid sequence having an even number of amino acids, which do not neutralize each other in terms of charge, the first one of which, as seen from the N-terminus being different from Lys and Arg, all other uneven amino acids being different from Pro, Lys, and Arg and all even amino acids being different from Pro, and that the dipeptide component, which is attached directly to the N-terminus of hGH comprises at least one amino acid selected from Asp and Glu, the other being an amino acid which is not positively charged, and that the aminopeptidase used is dipeptidyl aminopeptidase I (E.C. 3.4.14.1).

# Processes for obtaining rhGH

Examples:

EP60057A1 GENENTECH. EXPRESSION OF POLYPEPTIDES IN YEAST

The EP patent was filed 1982. It describes expression of hGH in *Saccharomyces cerevisiae* (yeast). Accordingly, today that there cannot be EP valid broad claims to expression of hGH in *S. cerevisiae*.

If *E. coli* as hGH production host cell...

Processes with aminopeptidases, bacterial hosts, vectors, etc.

# Compositions

Examples:

Family of EP409870B1 GENENTECH. HUMAN GROWTH HORMONE FORMULATION. Filed 1989, expiration 2009.

1. A stabilized pharmaceutically acceptable formulation of human growth hormone comprising:
  - a) human growth hormone,
  - b) glycine,
  - c) mannitol, and
  - d) a bufferwherein the molar ratio of human growth hormone:glycine is 1:50-200.

US5763394

Claim 1. A human growth hormone formulation comprising:

- a) 1 mg/ml to 20 mg/ml human growth hormone,
  - b) buffer system providing pH 5.5 to pH 7,
  - c) 0.1% w/v to 1% w/v nonionic surfactant, and
  - d) 50 mM to 200 mM of neutral salt
- in a sterile injectable aqueous vehicle.

Injectable formulation, powder, sustained release, emulsions, water solutions, etc

# Devices for delivery

## Examples

EP596089B1, US5435076 – Pharmacia and Upjohn. Expiration: April 2013 - Special dual-chambers injection device

EP1034007A1, US615897 – Pharmacia and Upjohn. Expiration: Nov. 2018.- One-dose syringe with two chambers

# Conjugation with PEG

Examples:

WO2004084948, EP1608408A1

Filing: 2004

Patent family related to conjugate of biocompatible polymer-biologically active material, useful in therapeutic applications, comprising activated biocompatible polymer conjugated to carboxyl group of biologically active material.

Claim 1 of WO :

1. A conjugate of biocompatible polymer-biologically active material, wherein the activated biocompatible polymer is conjugated to a carboxyl group of biologically active material at a molar ratio of 1: 1.





# Aspectos a tener en cuenta en IP

## 1.- “patente de producto”

El concepto de bloqueo a la salida del genérico por la “patente de producto” en farmacia clásica no es igual en biotech.

1.1.- Biosimilares comercializados actualmente tuvieron “patente de producto” porque en los 80’, había la posibilidad de patentar la producción de la proteína recombinante y el DNA que la codifica

Ahora, por limitaciones de actividad inventiva -> “menos patentes de producto” + Incertidumbre alcance protección gen

1.2.- puesto que el “procedimiento hace el producto” en biotech, tan importante es la patente de producto como otras que protegen otros aspectos del producto/procedimiento. Para comercializar un biosimilar tienes que hacerlo “todo igual” que el producto de referencia -> dificultad de circunvalar otras patentes

# Aspectos a tener en cuenta en IP

2.- por las características del producto:

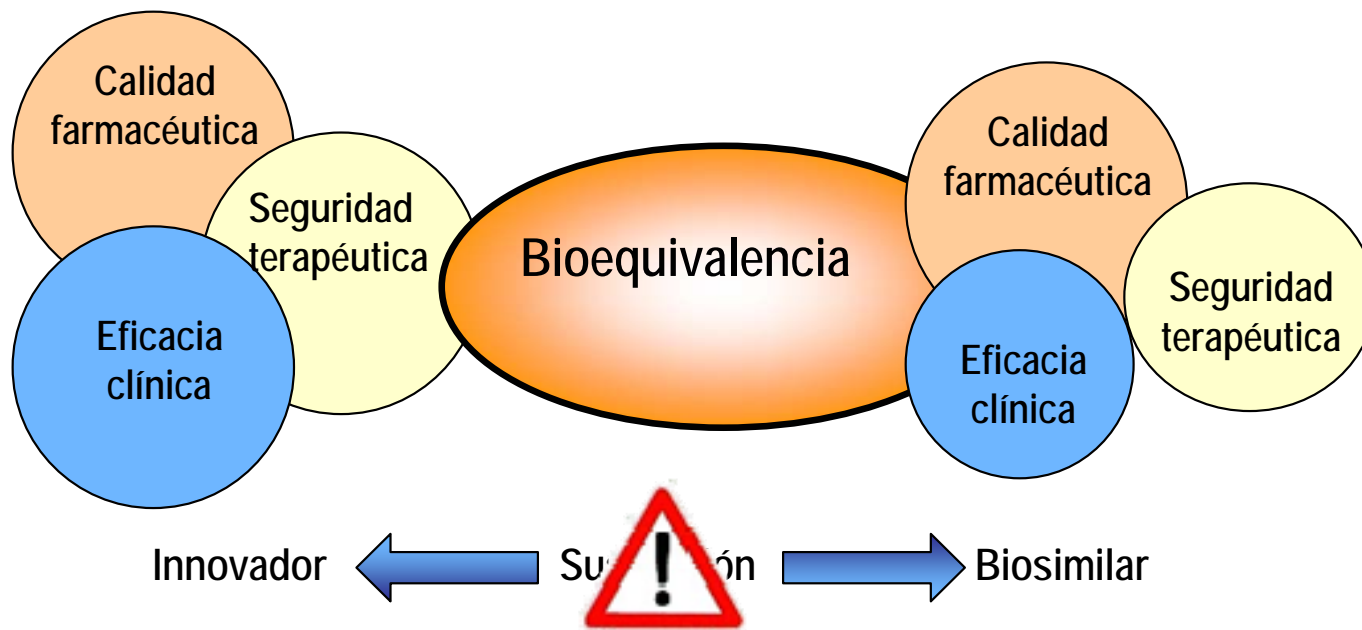
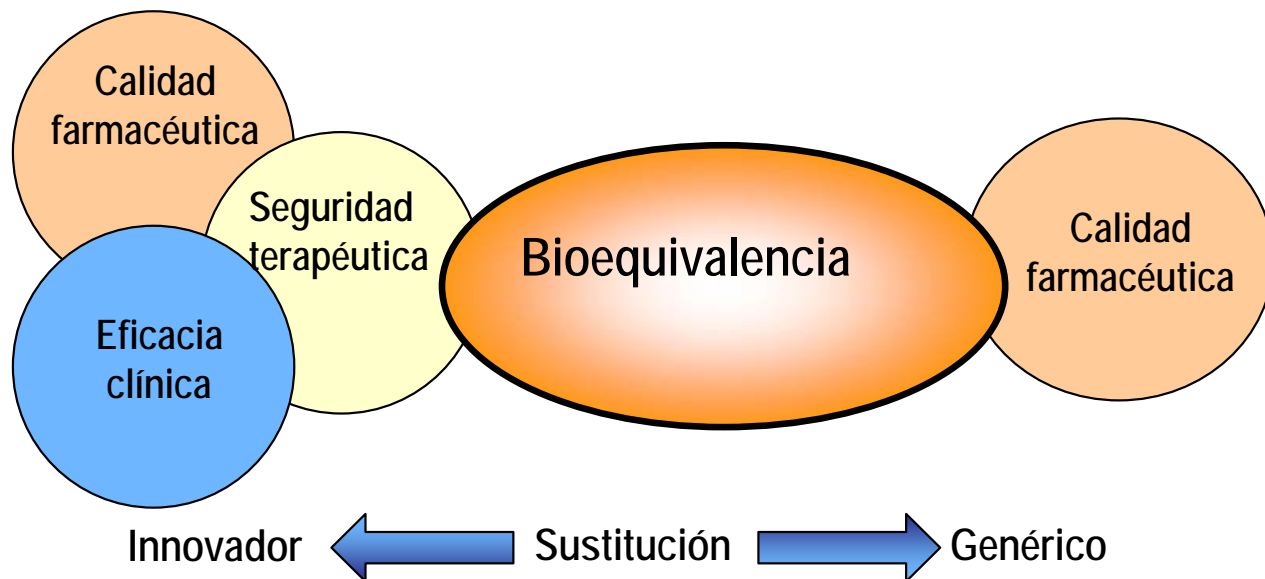
Serán importantes patentes de dispositivos para administración y, patentes de mejoras en la estabilidad del producto

3.- por diferencias en la ley de patentes, en Europa han salido biosimilares (Interferon alfa, Eritropoyetina) que en Estados Unidos todavía tienen patente básica vigente -> diferencia en los mercados

# Aspectos a tener en cuenta en IP

- **El innovador:**
  - tener la cartera de patentes propia bien estudiada.
  - tener en cuenta posibles cambios en la molécula que pueden hacer los competidores para circunvalar la patente -> escribir reivindicaciones que las cubran / nuevas patentes sucesivas
- **El que se prepara para lanzar un biosimilar:**
  - Análisis FTO temprano. Buscar y analizar las patentes que pueden afectar la salida del biosimilar. Determinar el alcance de protección
  - Considerar pronto opciones de “Design around”
  - Opción de licencia

# Sustitución de genéricos y biosimilares



## No sustitución automática (aplicable a oficinas de farmacia)

**17420** *ORDEN SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.*

Artículo único. *Medicamentos no sustituibles.*

1. De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 86.4 de la Ley 29/2006 de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, no podrán sustituirse en el acto de dispensación sin la autorización expresa del médico prescriptor los siguientes medicamentos:

a) Los medicamentos biológicos (insulinas, hemo-derivados, vacunas, medicamentos biotecnológicos).

b) Los medicamentos que contengan alguno de los principios activos considerados de estrecho margen terapéutico incluidos en el anexo I, excepto cuando se administren por vía intravenosa.

c) Los medicamentos que contengan principios activos sujetos a especial control médico o aquellos que requieran medidas específicas de seguimiento por motivos de seguridad y que se relacionan en el anexo II.

d) Los medicamentos para el aparato respiratorio administrados por vía inhalatoria.

# Posibles barreras para el mercado de biosimilares

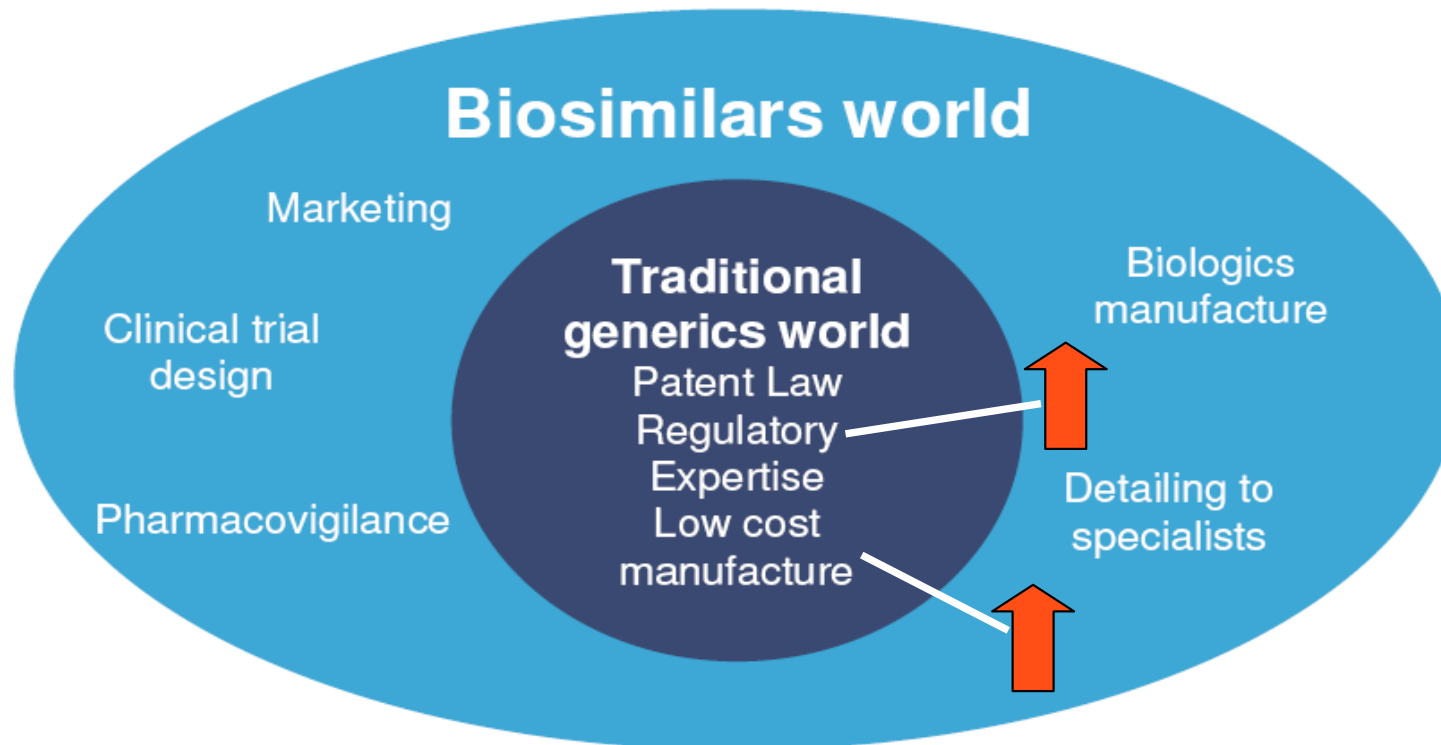
- Suponen inversiones elevadas
- 60-70% reducción precio API genérico / 30-35% reducción precio biosimilar
- Las políticas incentivadoras de prescripción de biosimilares por la Adm. Sanitaria serán claves.
- Mayoritariamente de dispensación en hospital -> requiere formación del personal
- Procedimientos de fabricación totalmente diferentes a los de la farmacia clásica -> Falta de fábricas especializadas

# Fabricantes de medicamentos biológicos

Fabricante	País
1. Apotex Inc. ( <a href="http://www.apotex.com">www.apotex.com</a> )	EE.UU.
2. Biokad ( <a href="http://www.biocad.ru/biocad/public/msktime.pdf">www.biocad.ru/biocad/public/msktime.pdf</a> )	Rusia
3. BIOCHIMMAS ( <a href="mailto:denisova@biochimmash.ru">denisova@biochimmash.ru</a> )	Rusia
4. BioGeneriX AG ( <a href="http://www.biogenerix.com">www.biogenerix.com</a> )	Alemania
5. Cangene Corporation ( <a href="http://www.cangene.com">www.cangene.com</a> )	Canadá
6. Dr Reddy's Laboratories Inc. ( <a href="http://www.drreddys.com/home.asp">www.drreddys.com/home.asp</a> )	India
7. Dragon Pharmaceuticals, Inc. ( <a href="http://www.dragonbiotech.com">www.dragonbiotech.com</a> )	Canadá
8. GeneMedix plc ( <a href="http://www.genemedix.com">www.genemedix.com</a> )	UK
9. Ivax Corporation ( <a href="http://www.ivax.com/jsps/index.jsp">www.ivax.com/jsps/index.jsp</a> )	EE.UU.
10. LG Life Sciences ( <a href="http://www.igls.co.kr">www.igls.co.kr</a> )	Corea
11. Microbix Biosystems Inc. ( <a href="http://www.microbix.com">www.microbix.com</a> )	Canadá
12. Merck KGaA ( <a href="http://pb.merck.de/serviet/PB/menu/1001723/index.html">pb.merck.de/serviet/PB/menu/1001723/index.html</a> )	Alemania
13. Pliva d.d. ( <a href="http://www.pliva.hr">www.pliva.hr</a> )	Croacia
14. Sandoz Pharmaceuticals ( <a href="http://www.novartis.com">www.novartis.com</a> )	Suiza
15. Savient Pharmaceuticals ( <a href="http://www.savientpharma.com">www.savientpharma.com</a> )	EE.UU.
16. Shantha Biotechnics ( <a href="http://www.shanthabiotech.com">www.shanthabiotech.com</a> )	India
17. Sicor Inc. ( <a href="http://www.sicorinc.com">www.sicorinc.com</a> )	EE.UU.
18. STADA Arzneimittel AG ( <a href="http://www.stada.de/english/home.asp">www.stada.de/english/home.asp</a> )	Alemania
19. Teva Pharmaceutical Industries Ltd.	Israel
20. Wockhardt ( <a href="http://www.wockhardt.com">www.wockhardt.com</a> )	India



# Algunas competencias que necesitan las empresas para entrar en el mercado de biosimilares:



- Acuerdos, fusiones con fábricas especializadas
- Expertise en dispositivos de delivery (imprescindibles en insulina p.ej.)

**Significa un cambio de modelo de negocio**

Jo Pisani and Yann Bonduelle. PricewaterhouseCoopers LLP

**Las patentes son una herramienta necesaria para asegurar la innovación...**  
**... la caducidad de las patentes, también.**

Gary Becker, 2001, Premio Nobel de Economía

Tendencias que pueden observarse hoy:

- Cambio de chip: las empresas de genéricos no “sólo” copian sino que también tienen que innovar
- Cambio de modelos de negocio
- La diferencias entre unos y otros no son tan grandes (ni desastre ni oportunidad...)
- Falta de blockbusters en farmacia clásica -> biofármacos



**Lídia Casas**  
*Bioquímica*  
*Tècnic de patents*

Centre de Patents de la  
Universitat de Barcelona

Parc Científic de Barcelona  
Baldri Reixac, 4  
E-08028 Barcelona  
Tel. (+34) 93 403 45 11  
Fax (+34) 93 403 45 17  
e-mail: [lcasas@pcb.ub.es](mailto:lcasas@pcb.ub.es)  
[www.pcb.ub.es/centredepats](http://www.pcb.ub.es/centredepats)

**gràcies per la vostra atenció!!**