



MARCAS2013  
Retos de la  
Propiedad Industrial

# LOS DERECHOS DE PATENTES Y EL ACCESO A LOS MEDICAMENTOS



**Carmen Aguiar Arias**

Especialista del Departamento de Invenciones de la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial.

Correo: [carmen@ocpi.cu](mailto:carmen@ocpi.cu)

“La falta de acceso a los medicamentos esenciales no solo representa una crisis de salud pública, sino también un desafío para los derechos humanos”.

“El derecho de toda persona al disfrute del más alto nivel posible de salud física y mental está consagrado en el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y Culturales y este derecho se extiende también al acceso a los medicamentos esenciales”.

(PIDESC, artículo 12)

## Antes del Acuerdo sobre los ADPIC:

- Muchos países no daban protección por patentes a los productos farmacéuticos.

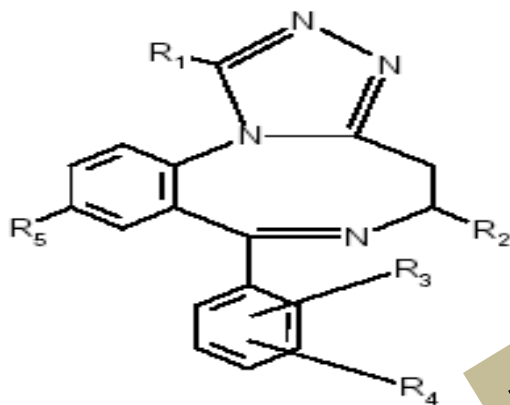
## Después del Acuerdo sobre los ADPIC:

- **Todos los Miembros de la OMC deben otorgar patentes para productos farmacéuticos** (Cumpliendo con lo establecido en el Artículo 27 del Acuerdo « ... las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones ... en todos los campos de la tecnología ... , siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial» ).

UN MEDICAMENTO,  
MUCHAS PATENTES...?



# Sector Farmacéutico



Nueva Entidad  
Química (NEQ) = Ingrediente  
Farmacéuticamente Activo  
(IFA)

Productos  
“me too”

reverdeamiento

- Estructuras Markush
- Procesos de síntesis
- Polimorfos
- Enantiómeros
- Profármacos
- Metabolitos
- Nuevas sales, éteres, Ésteres
- Composiciones Farmacéuticas
- Combinaciones Farmacéuticas
- Métodos de tratamiento
- Usos y Segundos usos médicos



Medicamento Genérico

# Panorama de Cuba

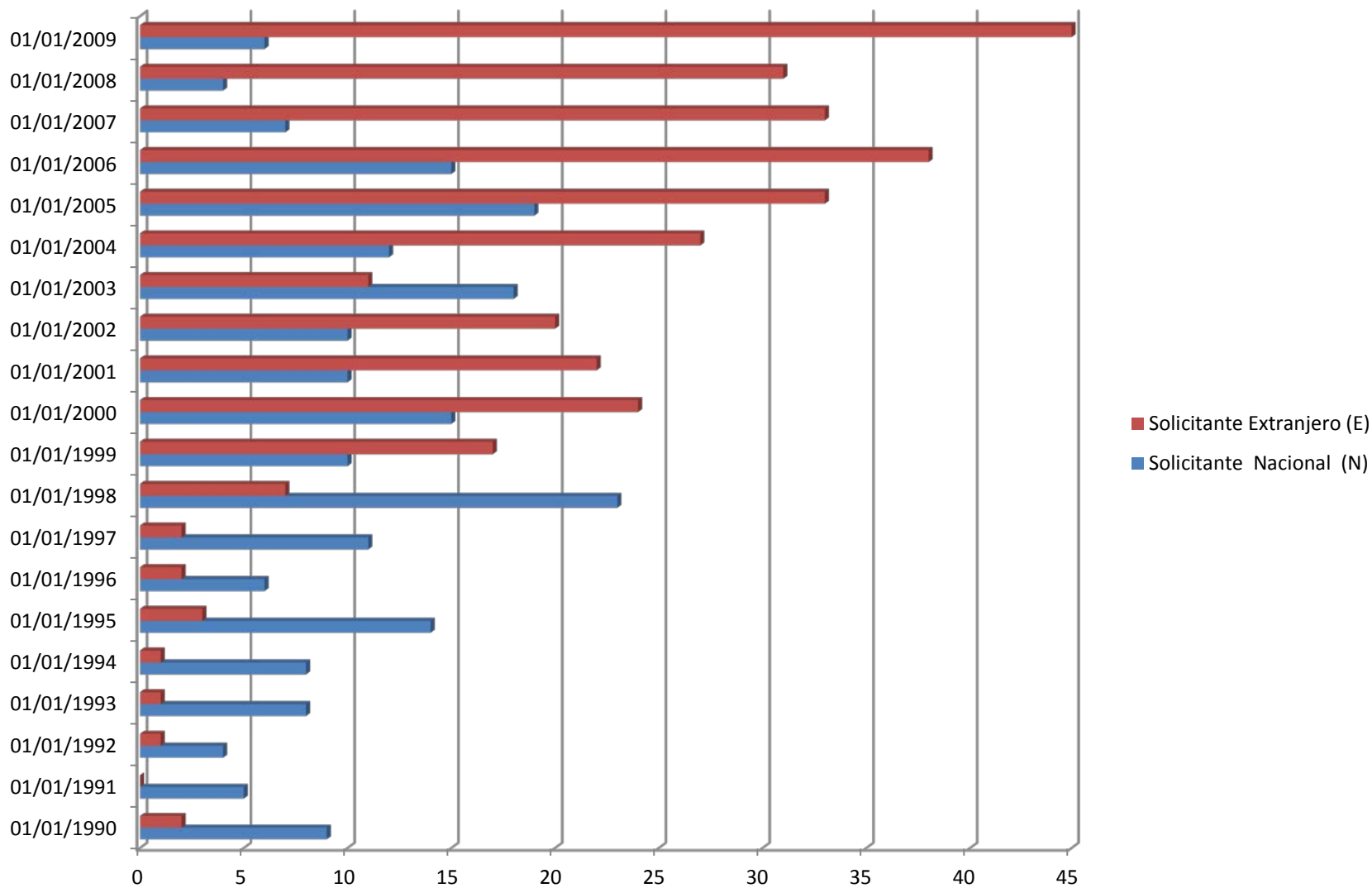
Decreto Ley No 68 del 14 de mayo de 1983

Artículo 39: Se le concede Certificado de Autor de Invención exclusivamente a las invenciones que consisten en:

3) Sustancias alimenticias y medicinales.

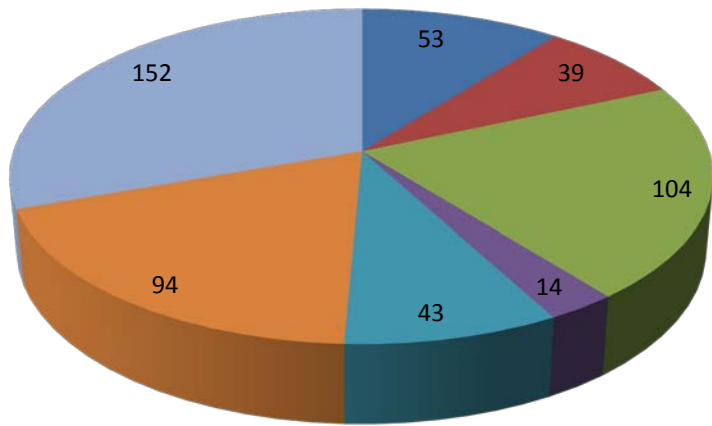
Decreto Ley No 160 del 9 de junio de 1995

Artículo 1.- Será admitida la presentación de solicitudes de patentes para los productos farmacéuticos y los productos químicos para la agricultura (...).



Cantidad de titulares extranjeros y nacionales en el sector farmacéutico y biotecnológico



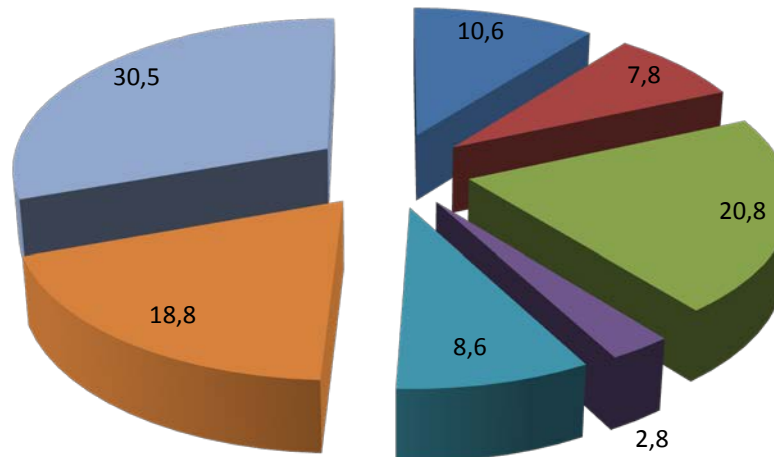


- Producto Químico (Q)
- Procedimiento Químico (PQ)
- **Producto Farmacéutico (F)**
- Producto Farmacéutico Natural (FN)
- Vacunas (V)
- Producto Biotecnológico (B)
- **Markush (M)**

Cantidad de patentes

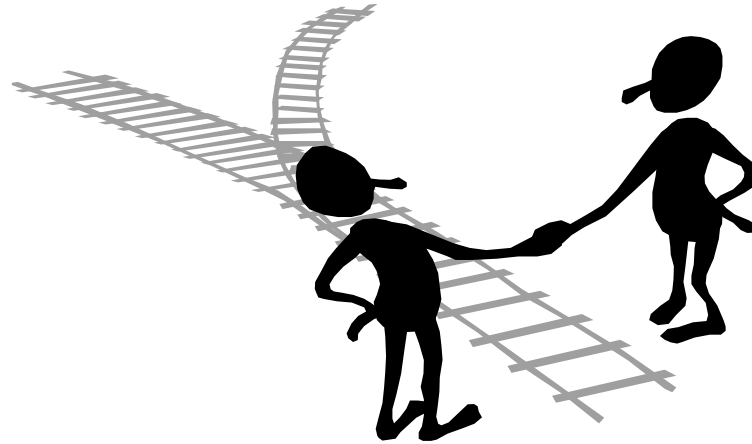


Porcentaje de patentes



- Producto Químico (Q)
- Procedimiento Químico (PQ)
- **Producto Farmacéutico (F)**
- Producto Farmacéutico Natural (FN)
- Vacunas (V)
- Producto Biotecnológico (B)
- **Markush (M)**

❑ **Autoridad Nacional de Examen de Patentes:** mantener el equilibrio justo entre los intereses legítimos del sector privado y el interés público, contrarrestar el ejercicio abusivo de los derechos que se adquieran.



❑ **Autoridad Nacional de Políticas de Salud:** Encargadas de dictar las políticas Sanitarias, y también juegan un rol importante en los procesos de adquisición de medicamentos.

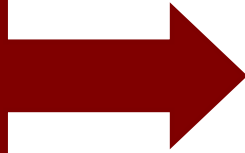
# ADPIC “Disposiciones Generales y principios básicos”

**Artículo 1 (Naturaleza y alcance de las obligaciones):** Los Miembros podrán establecer libremente el método adecuado para aplicar las disposiciones del presente Acuerdo en el marco de su propio sistema y práctica jurídicos”.

**Artículo 7 (Objetivos):** La protección y la observancia de los derechos de propiedad intelectual deberán contribuir a la promoción de la innovación tecnológica y a la transferencia y difusión de la tecnología, en beneficio recíproco de los productores y de los usuarios de conocimientos tecnológicos y de modo que favorezcan el bienestar social y económico y el equilibrio de derechos y obligaciones.

**Artículo 8 (Principios):** Los Miembros, al formular o modificar sus leyes y reglamentos, podrán adoptar las medidas necesarias para proteger la salud pública y la nutrición de la población, o para promover el interés público en sectores de importancia vital para su desarrollo socioeconómico y tecnológico, siempre que esas medidas sean compatibles con lo dispuesto en el presente Acuerdo.

**Flexibilidades  
Acuerdo sobre los  
ADPIC**

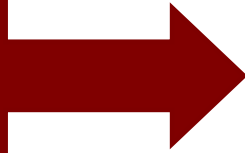


# **Medidas Preventivas**

## **En el proceso de adquisición del derecho:**

- No definición de invención ni de requisitos de patentabilidad, disposiciones relativas a la materia patentable (Art. 27)
- Relativas a la aplicación del requisito obligatorio de divulgación (Art. 29)

**Flexibilidades  
Acuerdo sobre los  
ADPIC**



# **Medidas correctivas**

## **Medidas para garantizar equilibrio entre derechos y obligaciones:**

- Excepciones de los derechos conferidos (Art. 30),
- Agotamiento de los derechos (Art. 6),
- Otros usos sin la autorización del titular de los derechos (**Licencias obligatorias**) (Art. 31)

Acciones encaminadas a alinear la política de Propiedad Industrial con las necesidades de Salud Pública.

- ✓ Capacidad de definir los objetos que no son considerados invenciones y los que siendo invenciones no se consideran patentables. Artículos 21.2 al 22 del DL No 290.
- ✓ Elaboración de metodologías de examen **propias**.
- ✓ Aplicación rigurosa de los requisitos de patentabilidad acorde a las particularidades de los objetos presentados en la rama químico farmacéutica, limitando el alcance solo a la materia que los solicitantes han llevado a la práctica de manera efectiva, de acuerdo a los datos revelados en la memoria descriptiva.
- ✓ Proceso de oposición previa al otorgamiento de la patente.  
Artículos 33 al 35.2 del DL No 290

## ✓ Otros usos sin la autorización del titular de la patente. Artículos 53.1 al 57.2 DL No 290

### Licencias Obligatorias

Por interés público justificado en la explotación de la invención en el territorio nacional y para prevenir los abusos que resulten del ejercicio del derecho exclusivo conferido.

La Oficina concede una licencia obligatoria cuando el potencial usuario haya intentado obtener una licencia del titular de los derechos.

Excepto en los casos de:

- Situaciones excepcionales.
- Uso público no comercial.





## Aplicación de la Decisión de la OMC sobre el párrafo 6 de la Declaración de Doha

**Concesión de licencias obligatorias**, en casos de graves problemas de salud pública u otras circunstancias de extrema urgencia, en la República de Cuba o en otro país, y cuando la capacidad de producción en el sector farmacéutico sea nula o insuficiente, para:

- a) la importación de productos farmacéuticos, cuando se determine por la autoridad competente que la capacidad de fabricación en el territorio nacional es insuficiente o inexistente; y
- b) la exportación de productos farmacéuticos con fines de satisfacer necesidades de demanda en países con insuficiente o inexistente capacidad en ese sector.

## Otras acciones complementarias

- ✓ Mantener de forma actualizada una base de datos de patentes de productos farmacéuticos .
- ✓ Desarrollar procedimientos para la evaluación de la situación de patentes previo a procesos de adquisición de medicamentos, incluyendo cuando sea necesario la aplicación de las limitaciones al derecho previstas en la legislación.
- ✓ Formar cuadros profesionales capaces de realizar búsquedas de patentes, analizar posible infracción de derechos en casos de adquisiciones y elaborar oposiciones a solicitudes en trámites.

***“ Yo quiero que la ley primera de nuestra República  
sea el culto de los cubanos  
a la dignidad plena del hombre”.***

***José Martí.***

GRACIAS

# Los derechos de Propiedad Industrial y el acceso a los medicamentos. Una visión de esta problemática a través de los análisis de información de patentes



MSc. Eva Romeu Lameiras.

Especialista del Departamento de Información. Oficina Cubana de la Propiedad Industrial

Correo: [evan@ocpi.cu](mailto:evan@ocpi.cu)

Dentro de los problemas mas serio que hoy enfrentamos desde el punto de vista de la Salud, es la necesidad de garantizar el acceso de la población a los medicamentos esenciales.

➡ Uno de los factores de mayor impacto en esta problemática es, indudablemente, el vínculo directo que existe entre los Derechos de Propiedad Industrial vigentes y el acceso a los medicamentos esenciales

# Los ADPIC y su relación con la Salud

**Análisis de  
información**



**Flexibilidades de los  
ADPIC y sus posibles  
incidencias en  
garantizar el  
adecuado acceso a  
los medicamentos**

1. Medidas Preventivas: Asegurar **concesión de patentes** que no obstaculicen el acceso a medicamentos asequibles y permitir el **proceso de oposición** al otorgamiento.
2. Medidas Correctivas: Necesidad que existan dentro de las legislaciones nacionales la figura de **las licencias obligatorias** y la posibilidad de aplicación de los principios de la Excepción Bolar.
3. Medidas de Aplicación: Establecimiento de normas mínimas para la aplicación de los derechos de Propiedad Industrial con atención especial al tema de la **infracción de patentes**

**Medidas Preventivas:** Establecimiento de Políticas que garanticen la concesión de patentes que no obstaculicen el acceso a medicamentos asequibles.

➡ Excluir nuevo uso de sustancias conocidas, métodos y procesos. Desarrollar y aplicar criterios estrictos de patentabilidad para el examen de patentes farmacéuticas para lograr así mitigar el efecto de las patentes infundadas y evitar oportunidades de “**perpetuación**”

*Guía de Buenas Practicas : Mejorando el Acceso a Tratamiento mediante el uso de las flexibilidades del acuerdo ADPIC de la OMC en materia de Salud Publica. PNUD 2010*



# ***Tipos de invención en el campo de los medicamentos con bajo nivel inventivo***

- ***Composiciones farmacéuticas basadas en meras sumas de efectos.***
- ***Formas terminadas de principios activos que se basan en la simple transposición de conocimientos ya preestablecidas en esta industria.***
- ***Segundos usos farmacéuticos.***
- ***Isómeros ópticos, polimorfos y estructuras cristalinas de principios activos ya conocidos.***
- ***Pro drogas***
- ***Procedimientos solo basados en cambios triviales de determinados pasos de una etapa del procedimiento general ya conocido***

***Objetivos estratégicos que persiguen los Titulares con este tipo de patentes:***

***Surrounding:*** patentes secundarias alrededor de una patente principal.

***Fencing:*** objetos de invención que bloquean procesos de investigación.

***Blanketing:*** cubren varias etapas de un procedimiento general.

***Flooding:*** múltiples patentes con desarrollos elementales



***Todas estas estrategias solo tienen como objetivo demorar la entrada a los mercados de las versiones genéricas de estos productos, con lo que limitan el acceso a los medicamentos a través de actos como:***

***Incrementan las posibilidades de litigios***

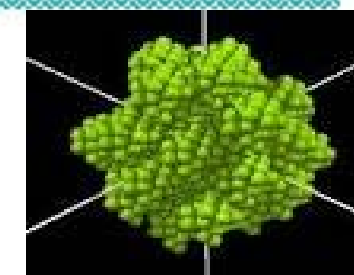
***Racimos de patentes***

***Adelantos en investigaciones sobre mejoras en la acción terapéutica en el pacientes.***

***Acuerdos entre los Titulares y los Productores de genéricos***



# Desarrollo de un fármaco



*Racimos de patentes*

- Patentes de Formulaciones
- Patentes de uso

## DESARROLLO PRECLINICO



Actividad *in vivo*



## DESARROLLO CLINICO

### FASE I



### FASE II



### FASE III



**Mercado**

**Elucidación compuestos**

**Screening Primario**

**Muestras Marinas**

Patentes de  
Productos

## SÍNTESIS QUÍMICA ACUICULTURA



Patentes de  
Proceso

- Patentes de formulaciones
- Patentes de segundos usos Farmacéuticos

El laboratorio **Pzifer** ha iniciado una demanda en Estados Unidos contra los laboratorios **Teva Pharmaceuticals**, **Apotex Inc de Canadá**, **Mylan Pharmaceuticals**, **Lupin Pharmaceuticals Inc y Actavis** para impedir que ingresen al mercado versiones genéricas de **Celebrex**, al conseguir una extensión de su patente por otros 18 meses en exclusividad.

El Tribunal de Apelaciones para el Circuito Federal de Nueva York confirmó que la fecha de vencimiento de la patente de la droga celecoxib vence en mayo de 2014, pero al mismo tiempo consideró que para el **Celebrex** podía autorizarse una extensión de la patente hasta diciembre de **2015**.

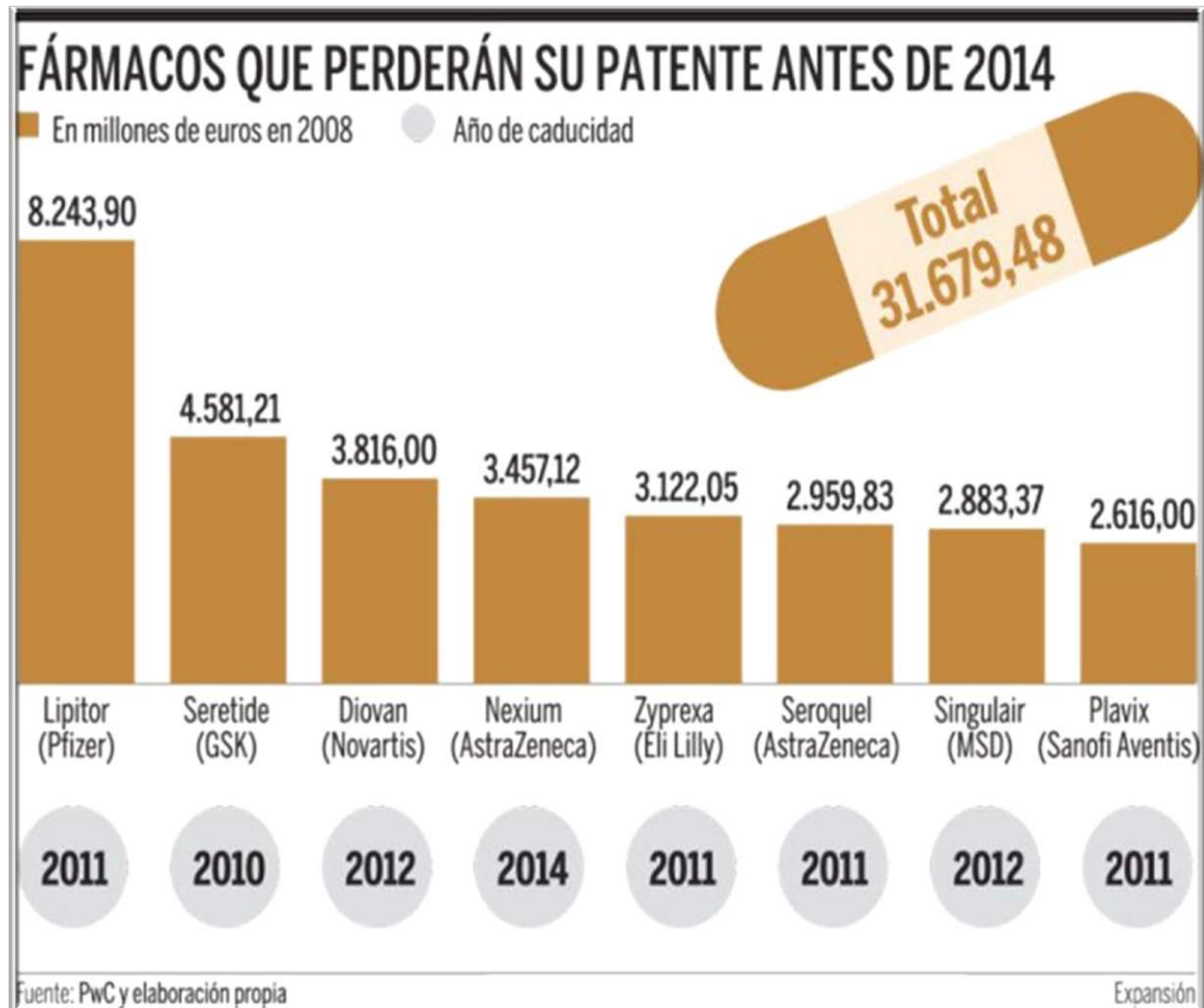
**Pfizer** utilizó como argumento que debía “repetir” la solicitud de patente ya que existían “defectos técnicos” y otros errores en la original que vencía el 30 de mayo de 2014

***Celebrex le ha garantizado a Pzifer ventas mundiales en 2012 por 2,72 mil millones de dólares. Es el quinto mejor fármaco en el ranking de facturación del laboratorio multinacional.***



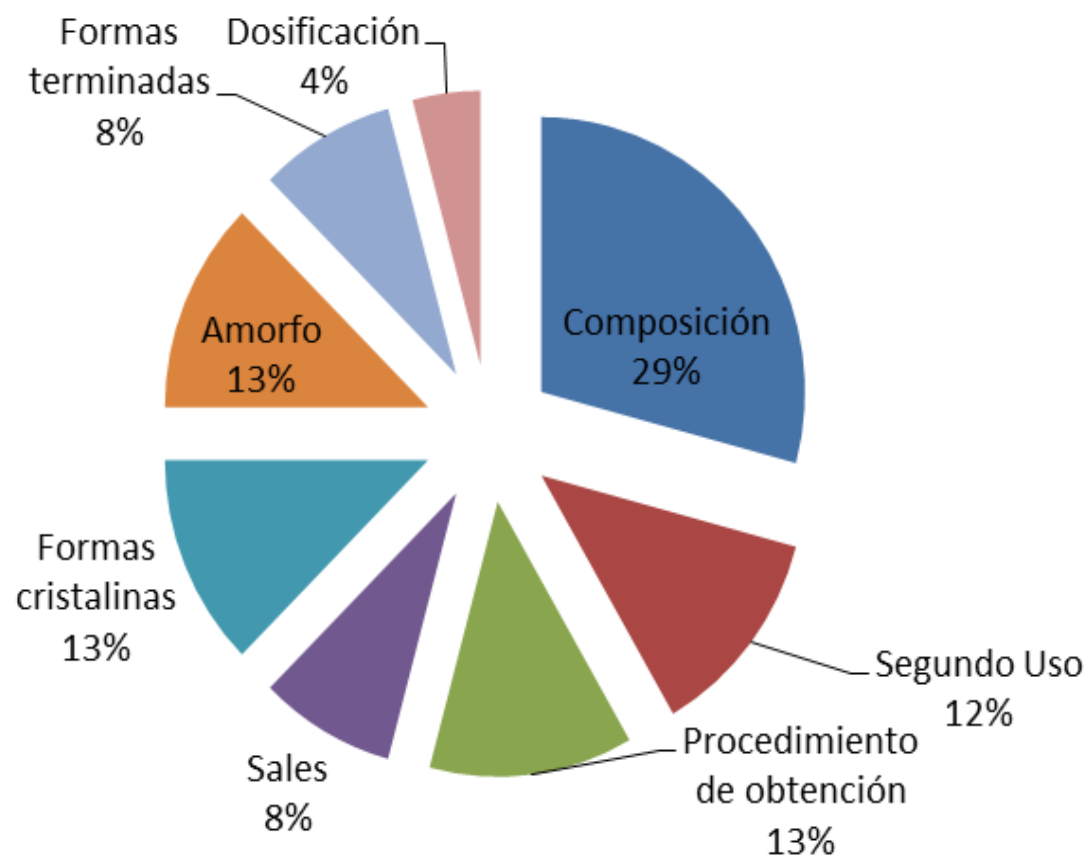
<http://www.pharmabaires.com/index.php/177-pfizer-bloquea-genericos> (15.03.2013)





*Evidencias de estas  
estrategias a partir de  
simples análisis de  
información de patentes.*





### FÁRMACOS QUE PERDERÁN SU PATENTE ANTES DE 2014

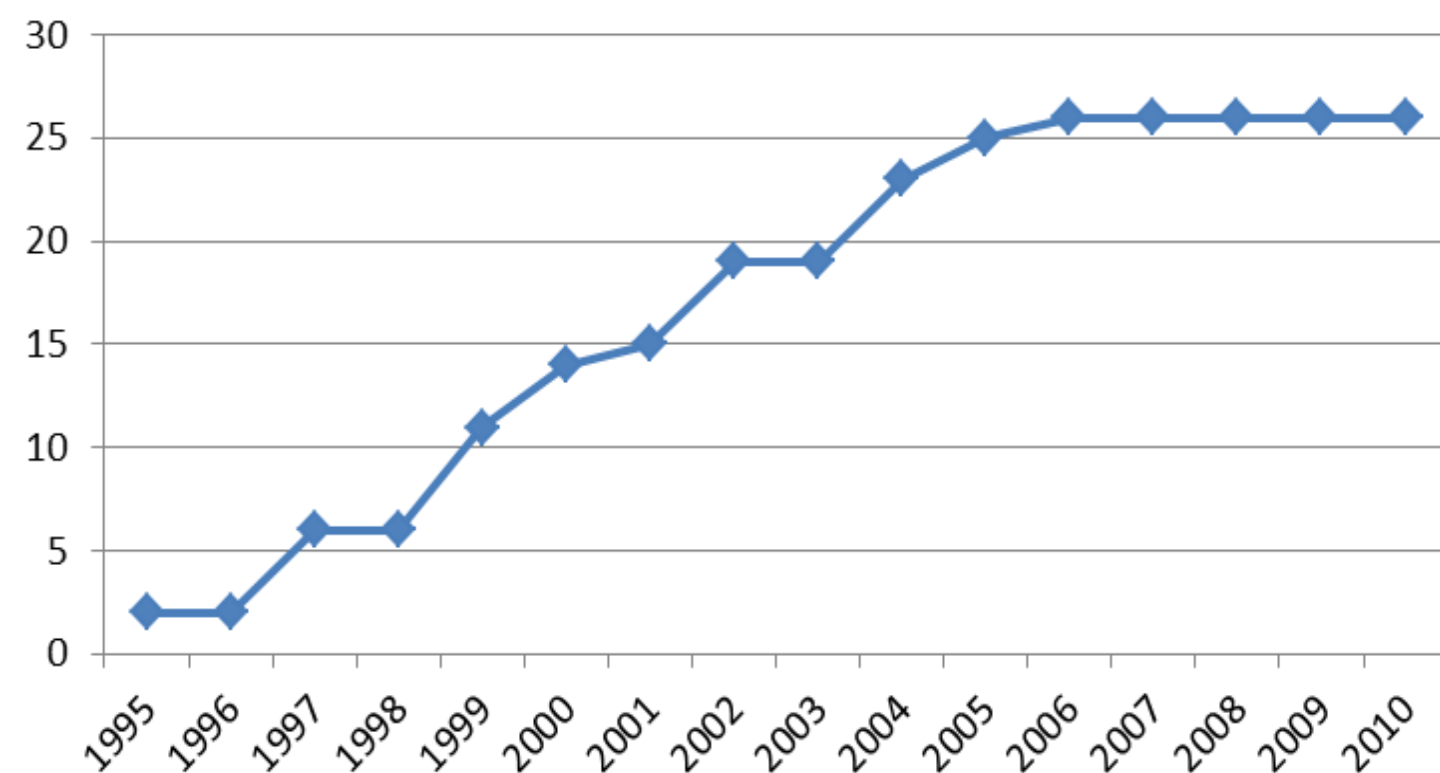


Fuente: PwC y elaboración propia

Fármaco	En millones de euros en 2008	Año de caducidad
Lipitor (Pfizer)	8.243,90	2011
Seretide (GSK)	4.581,21	2010
Diovan (Novartis)	3.816,00	2012
Nexium (AstraZeneca)	3.457,12	2014
Zyprexa (Eli Lilly)	3.122,05	2011
Seroquel (AstraZeneca)	2.959,83	2011
Singulair (MSD)	2.883,37	2012
Plavix (Sanofi Aventis)	2.616,00	2011



### Pfizer y las patentes sobre atorvastatina



# ***Estudios de patentes para sustentar la producción de genéricos: Glimepiride***

***Es conocido que el Glimepiride aumenta la secreción de insulina del páncreas por unión de las células beta del páncreas y puede hacer que los tejidos respondan mejor a la insulina por incremento del número de receptores . Toda la información científico técnica publicada sobre este medicamento, basado en los resultados de los protocolos indican que debe preferentemente utilizarse en combinación con otro medicamento para el tratamiento de la diabetes,***

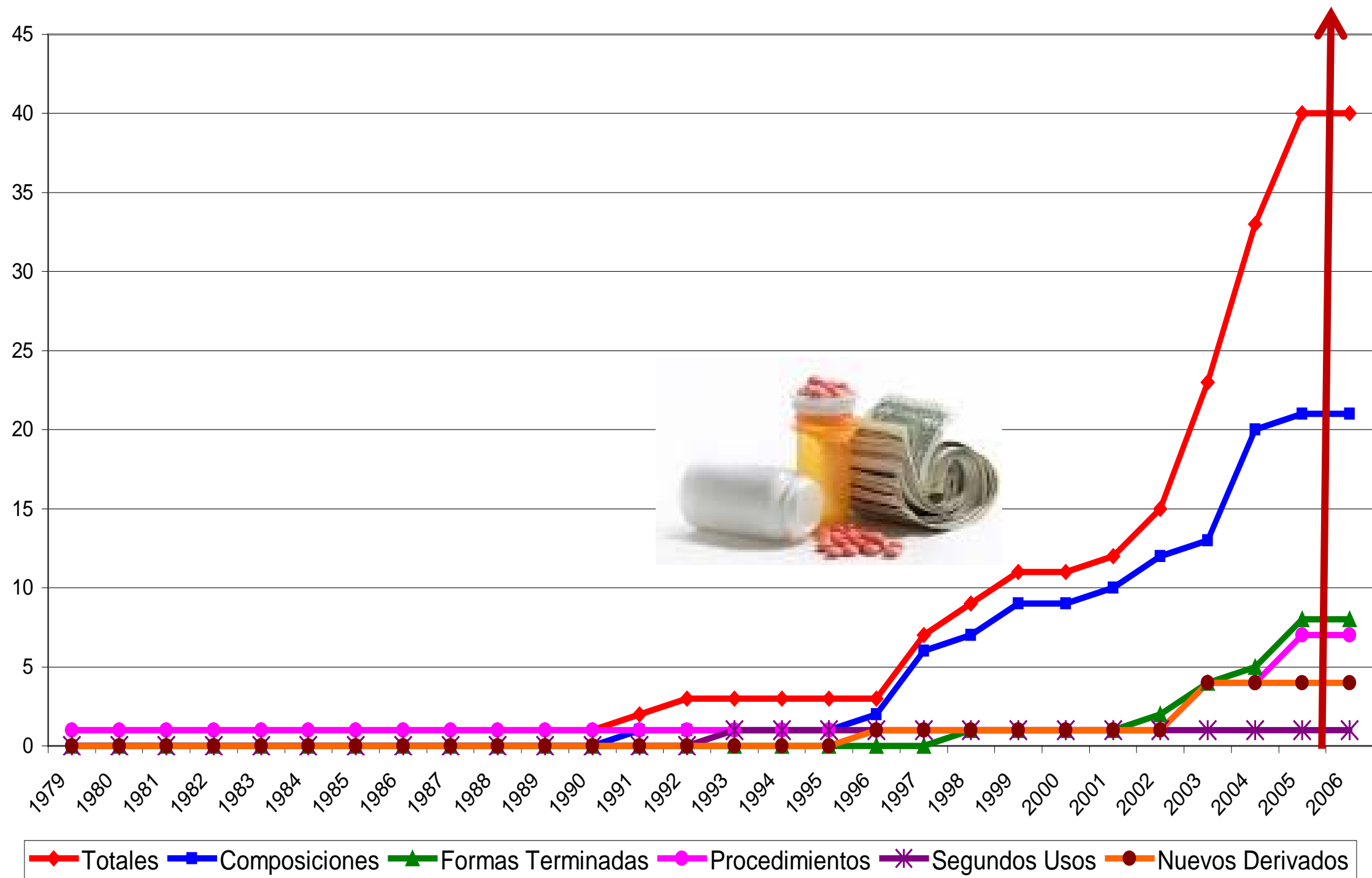


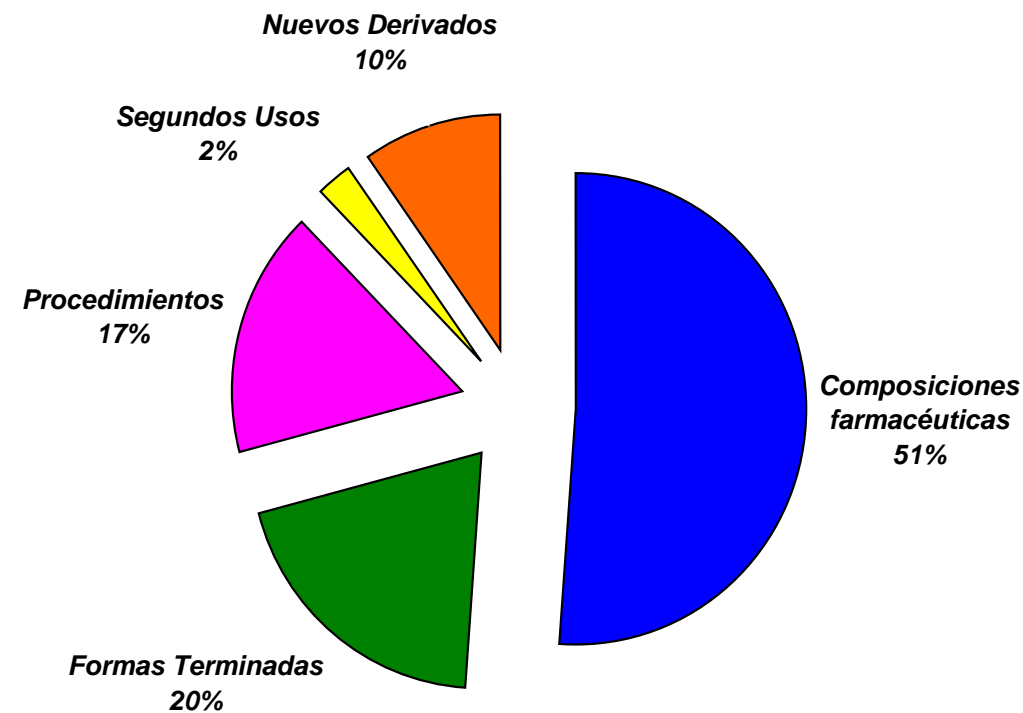
***La patente original que ampara al derivado específico de la Glimepiride, (el 3-etil-4-metil-N-[2-[4-[(4-metilciclohexil) carbamoilsulfamoyl] fenil]etil]-2-oxo-5H-pirrol-1-carboxamida] urea), como principio activo para el tratamiento de la diabetes tipo 2, es la patente US4379785, con prioridad alemana (1979DE-2951135 de fecha 19.12.1979) perteneciente a la firma Hoechst AG.***

***Si tomáramos en consideración 20 años de vigencia, contado a partir de la fecha de la solicitud, mas una posible extensión adicional de derecho máxima por 7 años de vigencia llegaría a 19.12. 2006 como fecha máxima de vigencia de esta patente***

**Hoechst** 

**Evolución de las patentes de Glimepiride según los objetos de invención**





## **Conclusiones:**

***La evolución tendencial de la innovación tecnológica referida al principio activo Glimepiride observada a través del análisis de información de patentes señala que fundamentalmente se han generado nuevas patentes basadas en el empleo de este producto, como ingrediente activo de composiciones para el tratamiento de la diabetes tipo 2***

## **Situación del acceso al tratamiento de los Pacientes VIH**

***A pesar de los avances en la batalla por garantizar el acceso al tratamiento del VIH en el mundo, la cobertura mundial continua baja y solo se garantiza actualmente que un tercio de las pacientes de VIH que necesitan tratamientos, tengan acceso a estos.***

- ☞ Los pacientes VIH desarrollan generalmente resistencias a los TAR y por ello necesitan cada vez mas medicamentos de este tipo de segunda y tercera línea, los que en su totalidad están protegidos hoy por patentes y por tanto se encuentran en los mercados a precios muy elevados e inaccesibles para estos pacientes .***
- ☞ La gran mayoría de los adultos y niños que reciben TAR están actualmente bajo regímenes de primera línea***

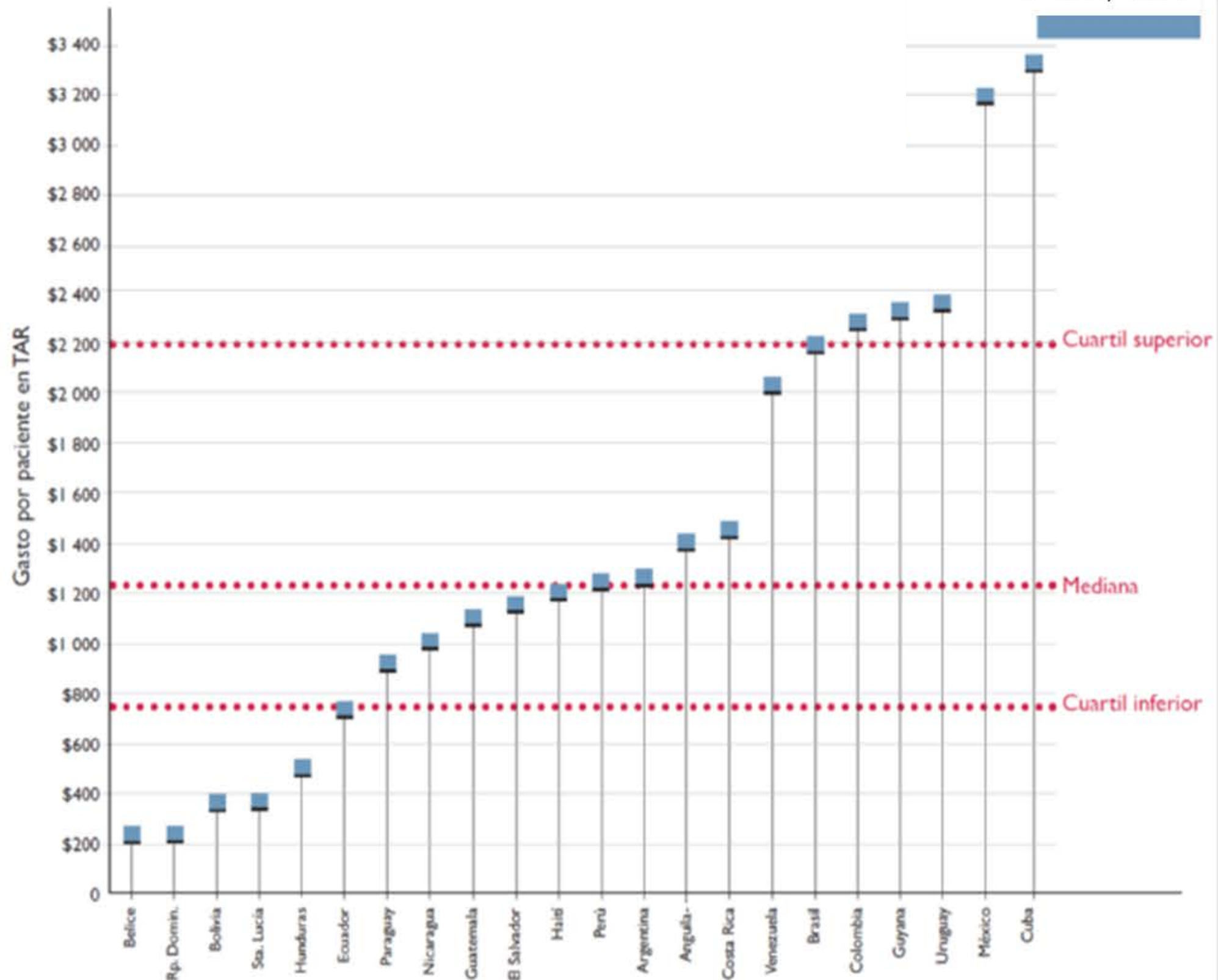
***MSF Untangling the Web of Antiretroviral Price  
Reduction14a edition/ Julio 2011***

*...el precio del tratamiento de segunda línea de antirretrovirales será de 9 a 17 veces mayor su precio en los países con medicamentos patentados, donde no existen genéricos equivalentes disponibles ...*



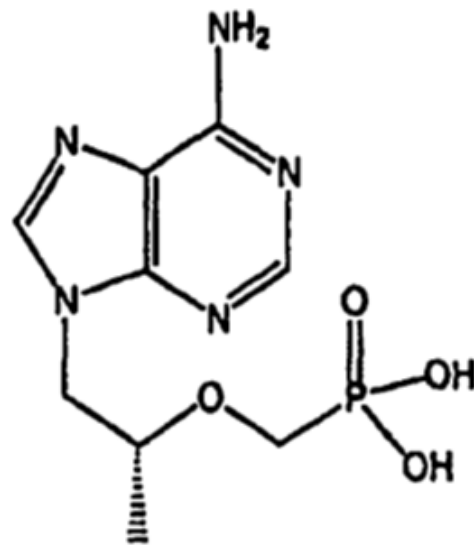


LAS PREVISIONES DE DEMANDAS GLOBALES DE ANTIRETROVIRAL 2013-2015  
CONSULTA ANUAL WHO/UNAIDS  
5-6 el 2012 de noviembre  
Ginebra, Suiza.



La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el **fumarato de tenofovir disoproxil (TFD)** para uso en esquemas terapéuticos de primera y segunda línea para el tratamiento a personas viviendo con VIH que sufren efectos adversos con otros medicamentos o que ya hayan desarrollado resistencia a medicamentos.

**Tenofovir** disoproxil fumarato (también conocido como Viread®, Tenofovir DF, Tenofovir disoproxil, TDF)



***Un estudio en publicaciones científico-técnica entre 2000 y 2010, a través de [http: www.scirus.com](http://www.scirus.com) sobre la valoración clínica de los resultados en la aplicación en pacientes VIH con diferentes tipos de la combinación de TENOFOVIR y EMITRICITABINE entre otros, permitió recuperar mas de 6000 referencias***

***Entre ellas:***

***6 356 referencias***

- ***PubMed 793***
- ***Journal 1 773***
- ***Science Pub Med 921***
- ***Citas de patentes 1 747***
- ***Digital Arch. 39***
- ***ND Ltd. 98***



N Engl J Med. 2006 Jan 19;354 (3):251-60.

**Tenofovir** DF, **emtricitabine**, and **efavirenz** vs. **zidovudine**, **lamivudine**, and **efavirenz** for HIV.

Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE, Lu B, McColl D, Chuck S, Enejosa J, Toole JJ, Cheng AK;  
Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21287, USA

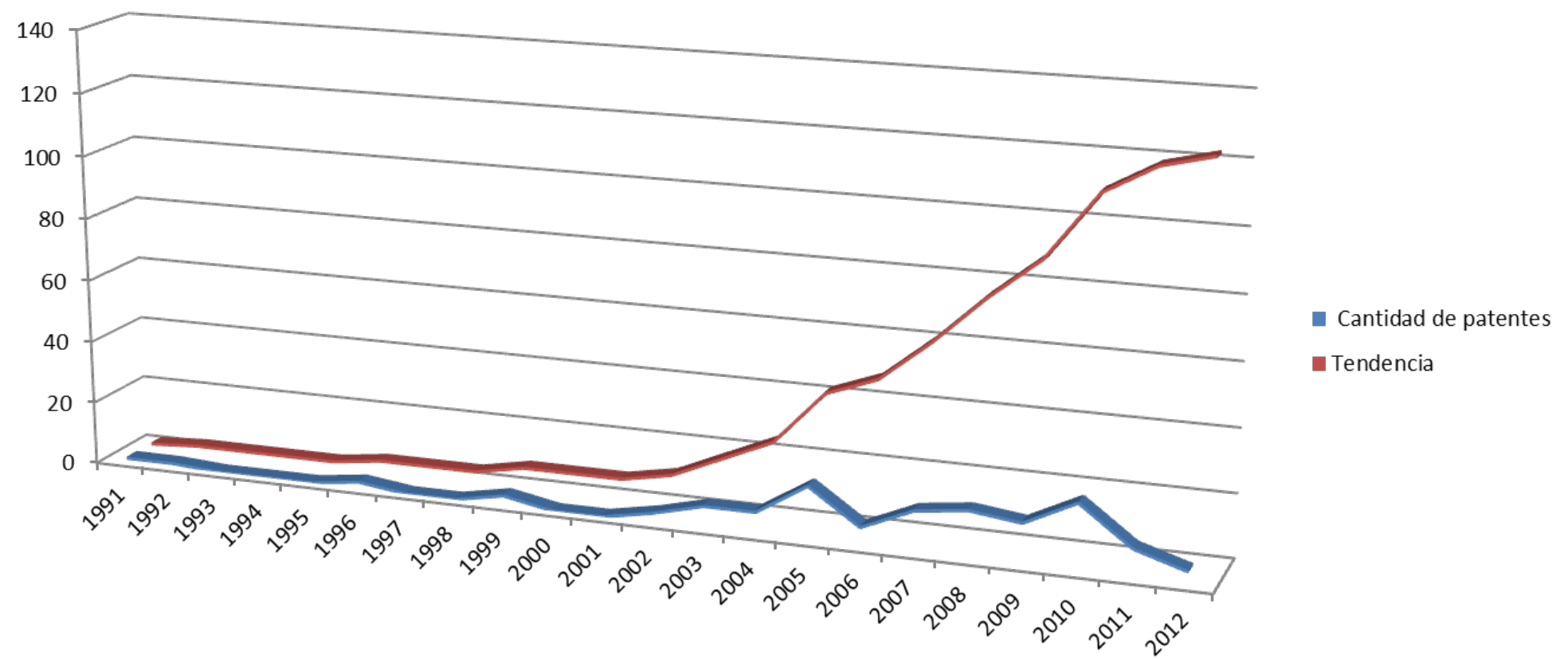
### Resultados:

Hasta la semana 48, la combinación de **tenofovir** DF y **emtricitabina** más **efavirenz** cumplieron con los criterios de no inferioridad a una dosis fija de zidovudina y lamivudina más efavirenz y **se mostró superior en términos de supresión virológica**

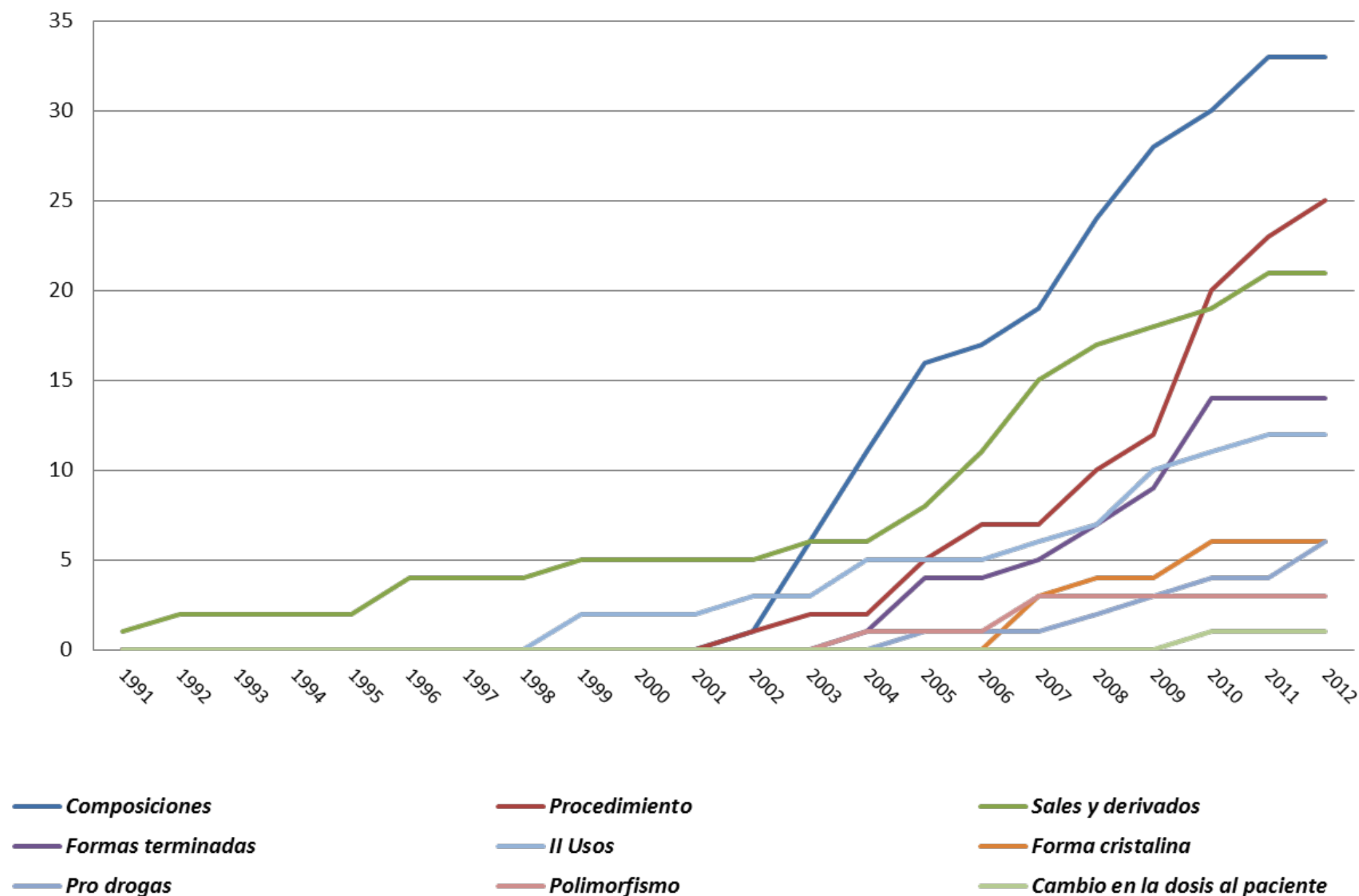
No. de patente	Titular	Objeto de invención
WO2006135933	Bristol Myers S. y Gilead Science	Multicomponente Unitario de : TENOFOVIR; EFAVIRENZ y EMITRICITABINE
WO2006135932	Gilead Science	Composición granulada de: EMITRICITABINE y TENOFOVIR
WO201268535	Gilead Science	Composición: RILPEVIRINE; TENOFOVIR y EMITRICITABINE
TW200423946	Gilead Science	Composición: TENOFOVIR y EMITRICITABINE
WO2010142761	ULTIMORPHIZ	Composición: <u>“ nueva sal ”</u> de TENOFOVIR; EFAVIRENZ y EMITRICITABINE
WO2008108630	Matrix Laboratories	Composición: <u>“nueva sal “de EFAVIRENZ y TENOFOVIR</u>
WO2008140302	Matrix Laboratories	Composición: <u>“ nueva forma cristalina ” de TENOFOVIR;</u> EFAVIRENZ y EMITRICITABINE
WO2009005338	Matrix Laboratories	Composición: <u>“ nueva forma cristalina ” de EMITRICITABINE;</u> EFAVIRENZ y TENOFOVIR
WO2012164241	CIPLA	Composición: TENOFOVIR; LAMIVUDINE y EMITRICITABINE

Análisis de la información de patentes recuperada a partir de la aplicación de la estrategia **TENOFOVIR** en el resumen de la patente de invención utilizando la base Questel Orbit.  
Se recuperaron en total 110 familias de patentes

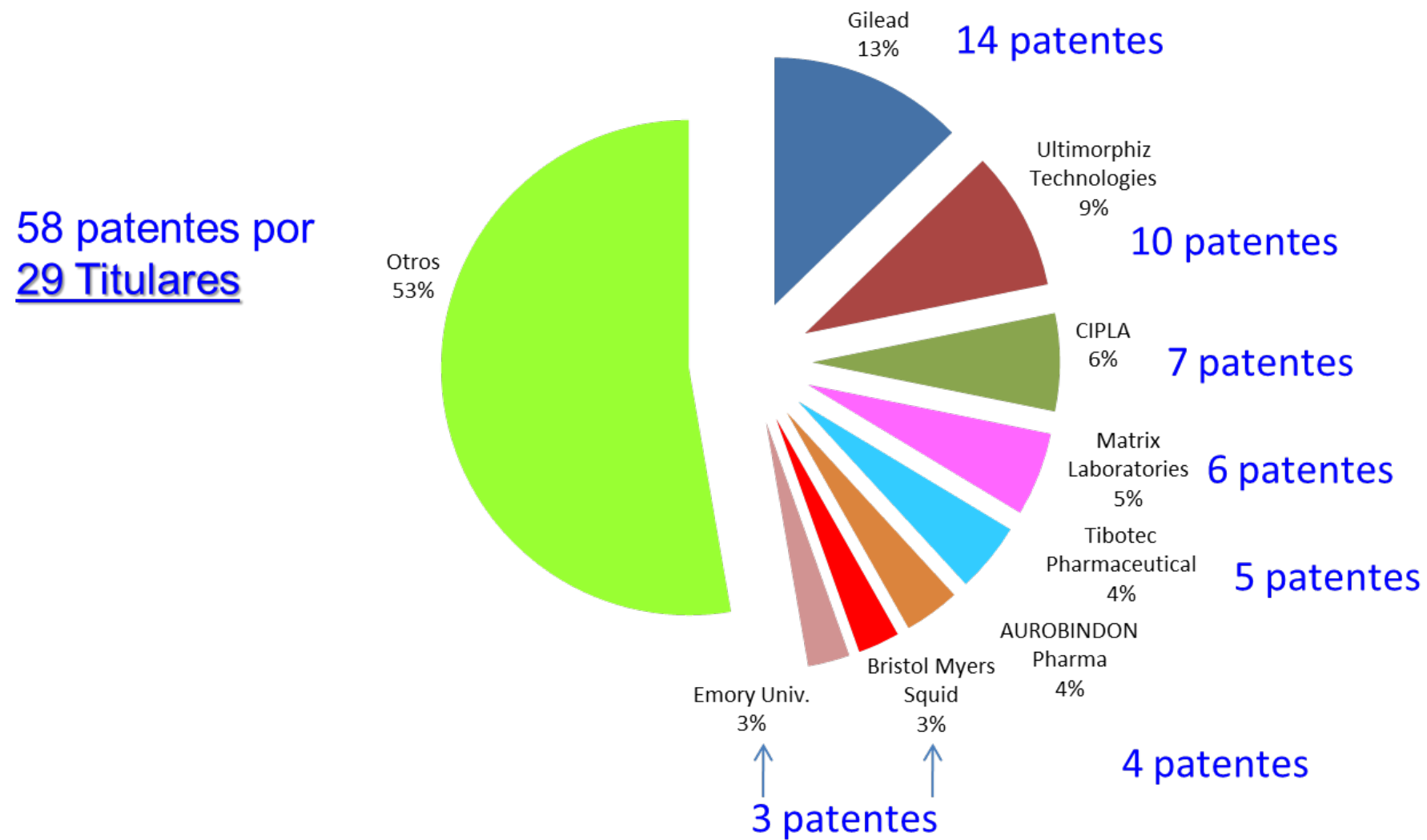
Tendencias en la generación de patentes sobre Tenofovir



## *Tendencias evolutivas de las patentes de TENOFOVIR atendiendo a los objetos de invención*



## Titulares de las patentes sobre TENOFOVIR



# **Analicemos algunos casos puntuales de estas patentes de Gilead Science**





# United States Patent [19]

Hol et al.

[11] Patent Number: 4,808,716

[45] Date of Patent: Feb. 28, 1989

[54] 9-(PHOSPHONYLMETHOXYALKYL)  
ADENINES, THE METHOD OF  
PREPARATION AND UTILIZATION  
THEREOF

[75] Inventors: Antonin Hol; Ivan Rosenberg, both of  
Praha, Czechoslovakia

[73] Assignee: Ceskoslovenska akademie ved,  
Czechoslovakia

[21] Appl. No.: 856,299

[22] Filed: Apr. 25, 1986

[30] Foreign Application Priority Data

Apr. 25, 1985 [CS] Czechoslovakia ..... 3017-85

[51] Int. Cl.<sup>4</sup> ..... C07D 9/65; C07D 473/34

[52] U.S. Cl. .... 544/244; 544/277

[58] Field of Search ..... 544/244; 514/81

[56] References Cited

## U.S. PATENT DOCUMENTS

4,323,573 4/1982 Schaeffer ..... 514/81 X

4,659,825 4/1987 Holy et al. .... 544/244

## FOREIGN PATENT DOCUMENTS

0898620 5/1984 Belgium .

3400278 7/1984 Fed. Rep. of Germany ..... 544/244

2539132 7/1984 France .

WO84/04748 12/1984 PCT Int'l Appl. .... 544/244

## OTHER PUBLICATIONS

Holy, et al., Collection Czechoslovak Chem. Commun.,  
vol. 47, pp. 3447-3463, (1982).

Benes, et al., Chemical Abstracts, vol. 104, 220678h,  
(1986).

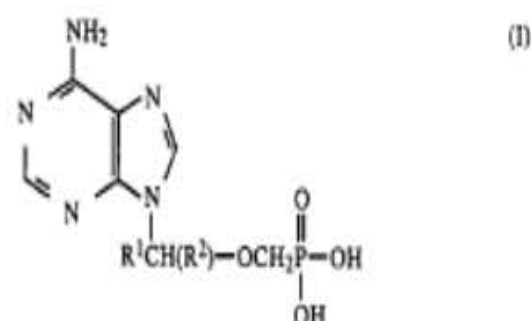
Primary Examiner—Donald G. Daus

Assistant Examiner—Diana G. Rivers

Attorney, Agent, or Firm—Leydig, Voit, Mayer

[57] ABSTRACT

The invention relates to 9-(phosphonylmethoxyalkyl)-  
adenines of the general formula I



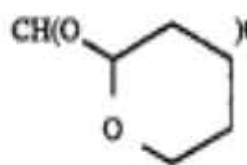
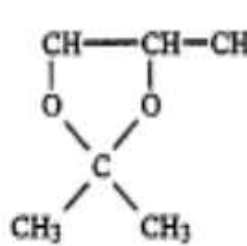
wherein R<sup>1</sup> is a hydrogen atom, and alkyl group con-  
taining one to three carbon atoms, or a hydroxymethyl  
group, R<sup>2</sup> is a methylene, ethylene, propylene, ethy-  
lidene, methoxyethylene, benzyloxyethylene, tetrahy-  
dropyran-2-yloxyethylene, (1-ethoxyethoxy)ethylene  
or 1,2-O-isopropylidene-1,2-dihydroxypropylene group  
the method of their preparation and utilization.

Compounds of the general formula I exhibit biological  
effects (e.g. antiviral) or can be converted into com-  
pounds with such effects.

2 Claims, No Drawings

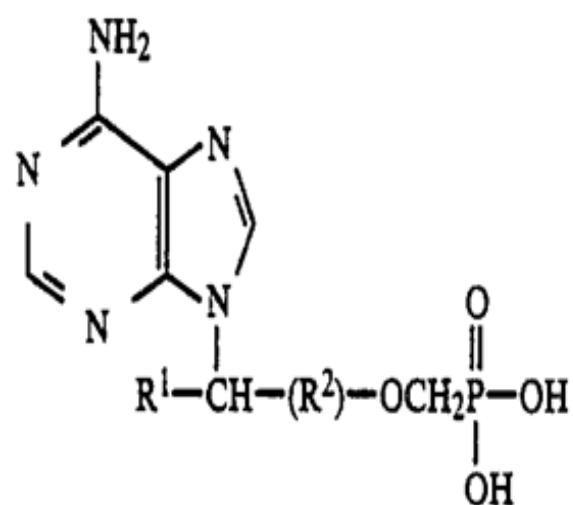
Los principios activos  
anteriores al TENOFOVIR  
no son del Titular *Gilead  
Science*

TABLE I

Characteristics of the compounds according to the invention								
No.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	IV			I		
			Yield %	R <sub>F</sub> <sup>a</sup>	R <sub>UP</sub> <sup>b</sup>	Yield %	R <sub>F</sub> <sup>a</sup>	R <sub>UP</sub> <sup>b</sup>
1	H	CH <sub>3</sub>	70	0.45	0.45	60	0.11	0.82
2	H	CH(CH <sub>3</sub> )	75	0.50	0.42	80	0.18	0.80
3	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	72	0.50	0.42	67	0.18	0.80
4	H	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	75	0.54	0.40	70	0.24	0.81
5	H	CH(OCH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub>	78	0.55	0.40	64	0.25	0.78
6	H	CH(O-  )CH <sub>2</sub>	80	0.57	0.40	67	0.35	0.78
7	H	CH(OCHOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub>   CH <sub>3</sub>	70	0.57	0.38	70	0.35	0.76
8	H	CH(OCH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )CH <sub>2</sub>	80	0.70	0.35	70	0.42	0.72
9	H		80	0.60	0.40	90	—	0.75
10	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	75	0.52	0.40	70	0.18	0.78
11	HOCH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	70	0.47	0.40	60	0.12	0.80
12	H	CH(OH)CH <sub>2</sub> <sup>c</sup>	—	—	—	80	0.10	0.82

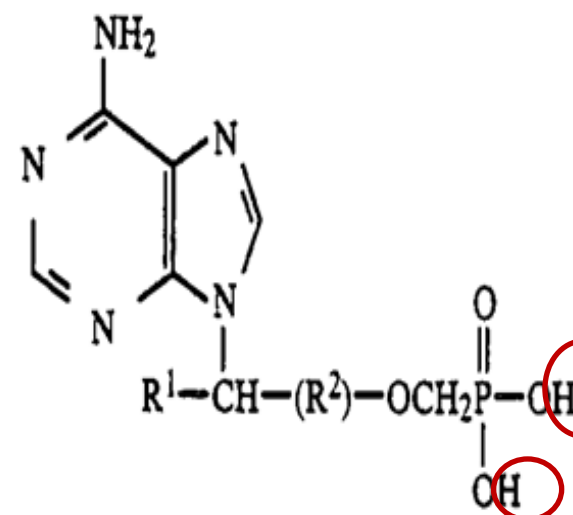
What we claim is:

1. A 9-(phosphonylmethoxyalkyl)adenine having the formula I



wherein R<sup>1</sup> is hydrogen and R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of methylene, ethylene, propylene, ethylidene, and 1,2-O-isopropylidene-1,2-di-hydroxypropylene; and the salts thereof with alkali metals or ammonia.

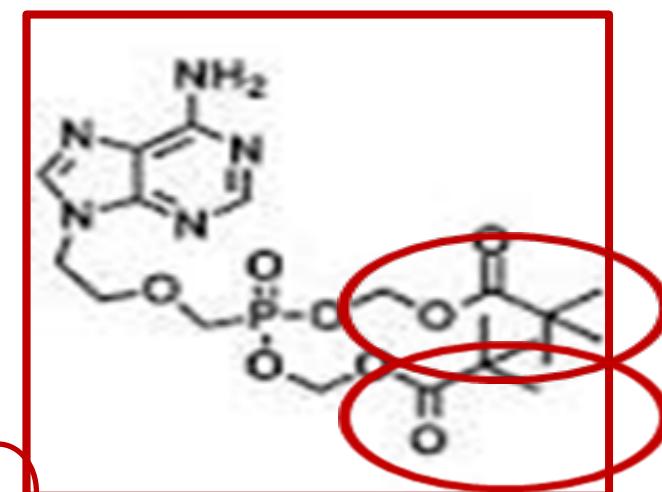
2. A 9-(phosphonylmethoxyalkyl)adenine of the formula



wherein R<sup>1</sup> is selected from the group consisting of methyl and hydroxymethyl and R<sup>2</sup> is selected from the group consisting of methylene, ethylene, propylene, ethylidene, methoxyethylene, benzyloxyethylene, tetrahydropyranyl-2-oxyethylene, (1-ethoxyethoxy)ethylene and 1,2-O-isopropylidene-1,2-dihydroxypropylene; and the salts thereof with alkali metals or ammonia.

\* \* \* \* \*

**TENOFOVIR**





## United States Patent [19]

Holý et al.

[11] Patent Number: 6,057,305

[45] Date of Patent: May 2, 2000

[54] ANTIRETROVIRAL ENANTIOMERIC  
NUCLEOTIDE ANALOGS[75] Inventors: Antonin Holý ; Hana Dvořáková ,  
both of Praha, Czechoslovakia; Erik  
Desire Alice DeClercq, Lovenjoel; Jan  
Marie Rene Balzarini, Heverlee, both  
of Belgium[73] Assignees: Institute of Organic Chemistry and  
Biochemistry of the Academy of  
Sciences of the Czech Republic, Czech  
Rep.; Rega Stichting, v.z.w., Belgium

[21] Appl. No.: 07/925,610

[22] Filed: Aug. 5, 1992

[51] Int. Cl.<sup>7</sup> ..... C07F 9/6512; A61K 31/675

[52] U.S. Cl. .... 514/81; 544/244

[58] Field of Search ..... 544/244; 514/81

[56] References Cited

U.S. PATENT DOCUMENTS

Koszalka et al, "Inhibition of HIV- and HBV-Virus Replication By 2,6-Disubstituted Purine 2',3'-Dideoxynucleosides," Poster (Apr. 1995).

Vince et al., "6-Substituted Derivatives of Carbovir: Anti-HIV Activity," Nucl &amp; Nucl 14(8):1703-1708 (1995).

Fields, Virology, 2nd ed., vol. 2, pp. 1439, 1449, -1450, 2137-2139, 2151 (Raven Press, Ltd., 1990).

Cohen, John, "New Drug Shows Promise in Monkeys," Science 270:1121-1122 (Nov. 17, 1995).

De Clercq et al., "Efficacy of Phosphonylethoxyalkyl Derivatives of Adenine in Experimental Herpes Simplex Virus and Vaccinia Virus Infections in Vivo," Antimicro AG &amp; Chemo 33(2):185-191 (1989).

Dvorakova et al, "Synthesis and Antiviral Activity of Acyclic Nucleoside and Nucleotide Derivatives of 8-Azaadenine," Collect Czech Chem Commun 58:253-255 (1993).

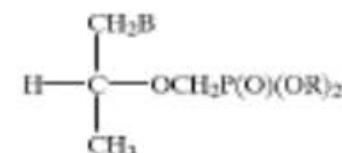
Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis (2nd Ed.) (John Wiley &amp; Sons), p. 362, 364-367 (1991).

Holý et al, "Antiviral Activity of 2-Phosphonomethoxyalkyl Derivatives of N6-Substituted 6-Aminopurines," 8th International Conference on Antiviral Research, Santa Fe, NM 26(3):A231 (1995).

Hudlicky, Reductions in Organic Chemistry, pp. 76, 92-96

We claim:

1. A method of achieving a human immunodeficiency virus or hepatitis B virus antiviral effect in a mammal in need of such treatment which comprises administering to said mammal an antivirally effective amount of a compound of the formula



(IA)

including physiologically acceptable salts of such compound, wherein said compound of Formula IA is the R isomer substantially free of its enantiomer and wherein B is a purine moiety substituted at the 6 position by amino, alkylamino, dialkylamino, or aralkylamino, and wherein R is H, and wherein alkyl is straight or branched chain C1-C6, aryl is a C6-C10 aromatic group, and aralkyl is a C1-C6 straight or branched chain alkyl-C6-C10 aromatic group.

2. The method of claim 1 wherein the antiviral compound is 9-(R)-(2-phosphonomethoxypropyl)adenine.

\* \* \* \* \*

## Conclusions

(1) Most of the resolved compounds of the Formula I examined showed marked anti-HIV activity in vitro. HIV-1 and HIV-2 did not differ in their sensitivity to the test compounds.

(2) (R)-PMPA was markedly inhibitory to retrovirus replication at 1–2  $\mu\text{g/ml}$  and non-toxic to the cells at 100 mg/ml. Its selectivity index (ratio cytotoxic dose/antivirally active dose) proved superior over that of the prototype compound PMEA. The (S)-enantiomer of PMEA was devoid of marked antiretroviral activity.

(3) (R)-PMPDAP was exquisitely inhibitory to retrovirus replication ( $\text{EC}_{50}$  0.01–0.1  $\mu\text{g/ml}$ ) and nontoxic to the cells at 100  $\mu\text{g/ml}$ . It proved superior over PMEA and other prototype compounds in terms of both antiviral activity and lack of toxicity. Its selectivity index was >2 000 for HIV-1 and HIV-2.

**United States Patent** [19]  
**Bischofberger**

[11] **Patent Number:** 5,733,788  
[45] **Date of Patent:** Mar. 31, 1998

**PMPA: (R) -9-(2phosphonomethoxy)propyl) adenine**

[54] **PMPA PREPARATION**

[75] **Inventor:** Norbert W. Bischofberger, San Carlos,  
Calif.

[73] **Assignee:** Gilead Sciences, Inc., Foster City,  
Calif.

[21] **Appl. No.:** 686,829

[22] **Filed:** Jul. 26, 1996

[51] **Int. Cl.<sup>6</sup>** ..... G01N 30/02

[52] **U.S. Cl.** ..... 436/98; 436/161; 544/244

[58] **Field of Search** ..... 436/98, 161

[56] **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,808,716 2/1989 Holy et al. .... 544/244

WO 94/03467 2/1994 WIPO .

**OTHER PUBLICATIONS**

Tsai et al., "Prevention of SIV Infection in Macaques by (R)-9-(2-Phosphonylmethoxypropyl)adenine." *Science* 270:1197-1199 (Nov. 17, 1995).

*Primary Examiner*—Robert T. Bond

*Attorney, Agent, or Firm*—Max D. Hensley

[57] **ABSTRACT**

Purified preparations of PMPA are provided, together with analytical methods for the detection of undesired contaminants in PMPA preparations. The PMPA compositions of the invention are of particular utility in therapeutics intended for the treatment or prophylaxis of viral infections.

**3 Claims, 1 Drawing Sheet**

**Reivindican:**

**9**

I claim:

1. A method comprising analyzing a PMPA composition to determine the presence or absence of at least one contaminant having an HPLC retention time relative to PMPA of 0.38, 0.64, 1.2, 1.4, 1.49, 1.51, 1.6, 1.8 or 1.9.

2. A method comprising analyzing a PMPA composition to determine the presence or absence of at least one con-

**10**

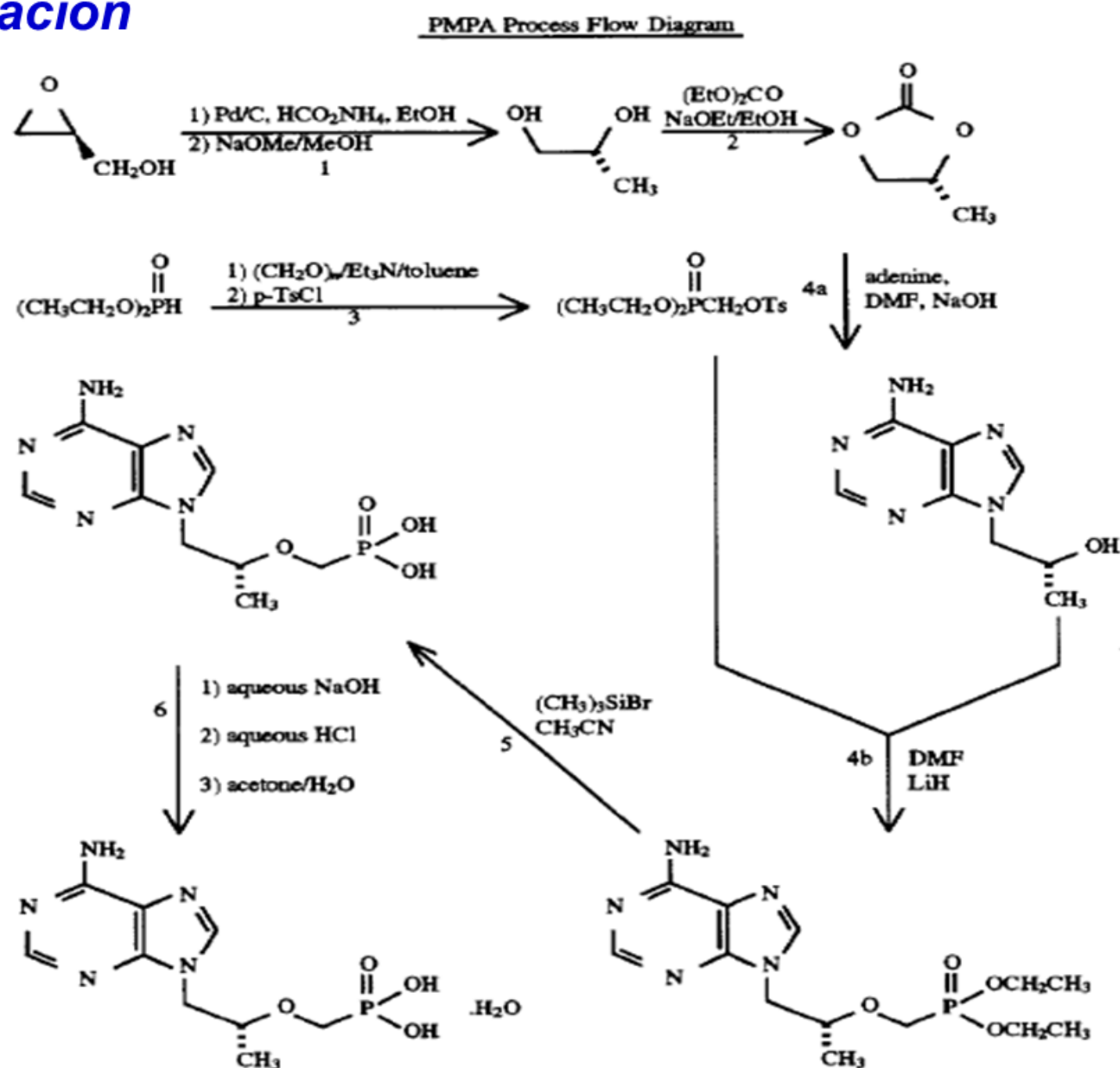
taminant found in trace 1 of FIG. 1 which is not found in trace 2 of FIG. 1.

3. A method comprising analyzing a PMPA composition to determine the presence or absence of at least one contaminant selected from the group of bisPMPA adduct, hydroxypropyl adenine and propenyl adenine.

\* \* \* \* \*



Sin embargo, el objeto que se describe en todo el texto de esta patente es el **procedimiento de obtención con múltiples etapas de cristalización**



(12) **United States Patent**  
**Becker et al.**

(10) **Patent No.:** **US 7,803,788 B2**  
(45) **Date of Patent:** **Sep. 28, 2010**

(54) **PRODRUGS OF PHOSPHONATE  
NUCLEOTIDE ANALOGUES**

5,977,061 A 11/1999 Holy et al.  
5,977,089 A 11/1999 Arimilli et al.  
6,169,078 B1 1/2001 Hughes et al.

(75) **Inventors:** **Mark W. Becker**, Redwood City, CA (US); **Harlan H. Chapman**, La Honda, CA (US); **Tomas Cihlar**, Foster City, CA (US); **Eugene J. Eisenberg**, San Carlos, CA (US); **Gong-Xin He**, Cupertino, CA (US); **Michael R. Kernan**, Pacifica, CA (US); **William A. Lee**, Los Altos, CA (US); **Ernest J. Prisbe**, Los Altos, CA (US); **John C. Rohloff**, Boulder, CO (US); **Mark L. Sparacino**, Morgan Hill, CA (US)

(73) **Assignee:** **Gilead Sciences, Inc.**, Foster City, CA (US)

(\*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 197 days.

(21) **Appl. No.:** **12/110,829**

(22) **Filed:** **Apr. 28, 2008**

(65) **Prior Publication Data**  
US 2008/0227754 A1 Sep. 18, 2008

**Related U.S. Application Data**

(63) Continuation of application No. 10/798,692, filed on Mar. 11, 2004, now Pat. No. 7,390,791, which is a continuation of application No. 10/354,207, filed on Jan. 28, 2003, now abandoned, which is a continuation of application No. 09/909,560, filed on Jul. 20, 2001, now abandoned.

(60) Provisional application No. 60/220,021, filed on Jul. 21, 2000.

(51) **Int. Cl.**  
**A61K 31/675** (2006.01)  
**A61P 31/12** (2006.01)

(52) **U.S. Cl.** ..... **514/81; 514/7; 514/85; 435/4; 435/9.1**

(58) **Field of Classification Search** ..... **435/4, 435/9.1; 514/7, 81, 85**  
See application file for complete search history.

(56) **References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

5,053,215 A 10/1991 Rand et al.  
5,413,996 A 5/1995 Bodor  
5,591,851 A 1/1997 Alexander  
5,624,894 A 4/1997 Bodor  
5,627,165 A 5/1997 Glazier  
5,656,745 A 8/1997 Bischofberger et al.  
5,663,159 A 9/1997 Starrett, Jr. et al.  
5,717,095 A 2/1998 Arimilli et al.  
5,756,486 A 5/1998 Alexander et al.  
5,792,756 A 8/1998 Starrett, Jr. et al.  
5,798,340 A 8/1998 Bischofberger et al.  
5,886,179 A 3/1999 Arimilli et al.

(Continued)  
**FOREIGN PATENT DOCUMENTS**

EP 0336364 10/1989  
EP 0481214 4/1992  
WO WO-9200988 1/1992  
WO WO-9507920 3/1995  
WO WO-9629336 9/1996  
WO WO-9633200 10/1996  
WO WO-9637503 11/1996  
WO WO-9724361 7/1997  
WO WO-9937753 7/1999  
WO WO-0018775 4/2000  
WO WO-0208241 1/2002

**OTHER PUBLICATIONS**

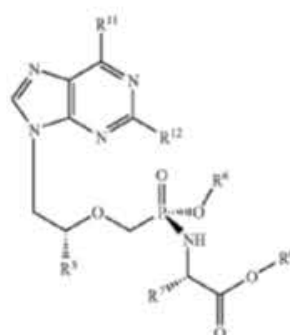
Aarons et al., "Pharmacokinetic Evaluation of Site-Specific Drug Delivery Systems", 12:121-126, Novel Drug Delivery and Its Therapeutic Application (John Wiley & Sons), 1989.  
Alexander et al. (1994) "Prodrugs of Analogs of Nucleic acid components," *Collect Czech Chem Comm.* 59:2127-2165.  
Banerjee et al., "Design of Prodrugs Based on Enzyme-Substrate Specificity", Chapter 2, pp. 118-121, Design of Prodrugs, 1985.

(Continued)

**Primary Examiner**—Jon P Weber  
**Assistant Examiner**—Kailash C Srivastava  
(74) **Attorney, Agent, or Firm**—Allan N. Kutzenco

(57) **ABSTRACT**

A novel method has led to the identification of novel mixed ester-amidates of PMPA for retroviral or hepadnaviral therapy, including compounds of structure (5a)



having substituent groups as defined herein. Compositions of these novel compounds in pharmaceutically acceptable excipients and their use in therapy and prophylaxis are provided.

**10 Claims, 3 Drawing Sheets**

(12) **INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)**

(19) **World Intellectual Property Organization**  
International Bureau



(10) **International Publication Number**  
**WO 2013/025788 AI**

(43) **International Publication Date**  
**21 February 2013 (21.02.2013)**

**WIPO | PCT**

(51) **International Patent Classification:**  
**C07D 473/34** (2006.01) **A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01) **A61P 31/20** (2006.01)

(21) **International Application Number:**  
PCT/US20 12/050920

(22) **International Filing Date:**  
15 August 2012 (15.08.2012)

(25) **Filing Language:** English

(26) **Publication Language:** English

(30) **Priority Data:**  
61/524,224 16 August 2011 (16.08.2011) US

(71) **Applicant (for all designated States except US):** **GILEAD SCIENCES, INC.** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US).

(72) **Inventors; and**

(75) **Inventors/Applicants (for US only):** **LIU, Dazhan** [CA/CA]; 753 Whiston Court, Edmonton, AB T6M 2H6 (CA). **SHI, Bing** [US/US]; 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404 (US). **WANG, Fang** [CN/US]; 755 Neptune Lane, Foster City, CA 94404 (US). **YU, Richard, Hung Chiu** [US/US]; 2625 35th Avenue, San Francisco, CA 94116 (US).

(74) **Agents:** **PERRY, Lawrence, S. et al;** Fitzpatrick, Cella, Harper & Scinto, 1290 Avenue of the Americas, New York, NY 10104-3800 (US).

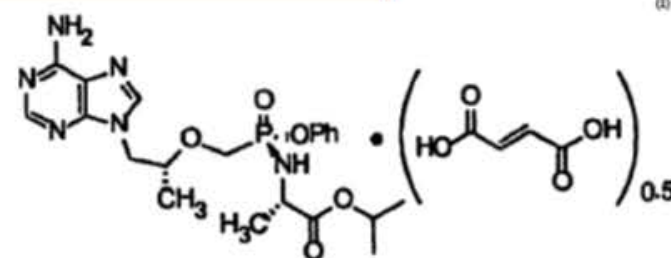
(81) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available):** ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Published:**

— with international search report (Art. 21(3))

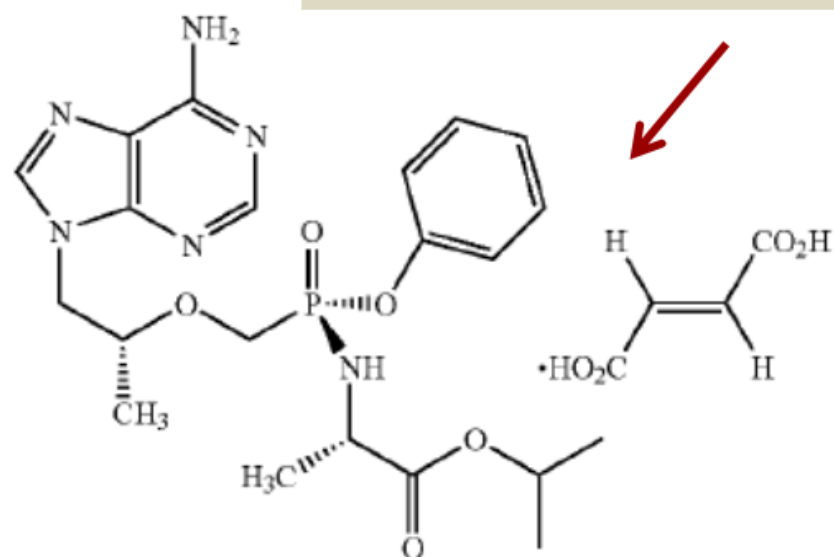
(54) **Title:** **TENOFOVIR ALAFENAMIDE HEMIFUMARATE**



(57) **Abstract:** A hemifumarate form of 9-[(R)-2-[(S)-[(S)-1-[(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphoryl]m (tenofovir alafenamide), and antiviral therapy using tenofovir alafenamide hemifumarate (e.g., anti-HTV and anti-HBV therapies). Formula (I).

A novel method has led to the identification of novel mixed ester-amidates of PMPA for retroviral or hepadnaviral therapy, including compounds of structure (5a)

### Tenofovir alafenamide (TAF)



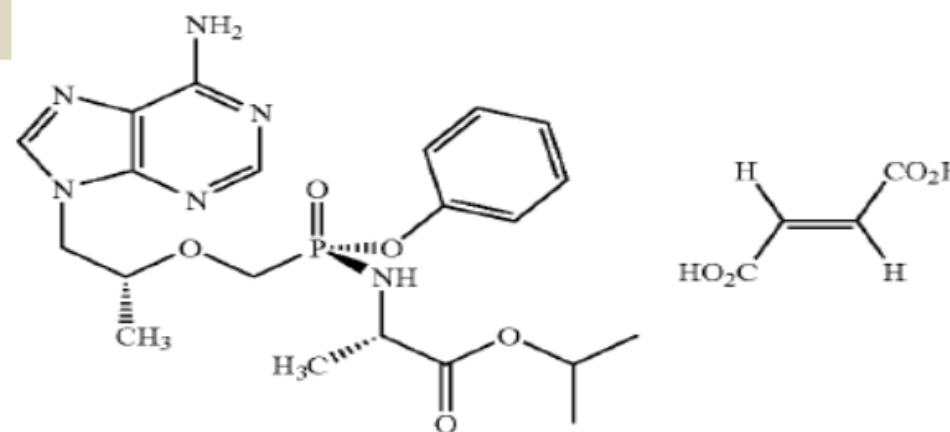
The compounds of structures (1)-(7) optionally are formulated into compositions containing pharmaceutically acceptable excipients. Such compositions are used in effective doses in the therapy or prophylaxis of viral (particularly HIV or hepadnaviral) infections.

**Registro GS 7340**

**US 7803788**

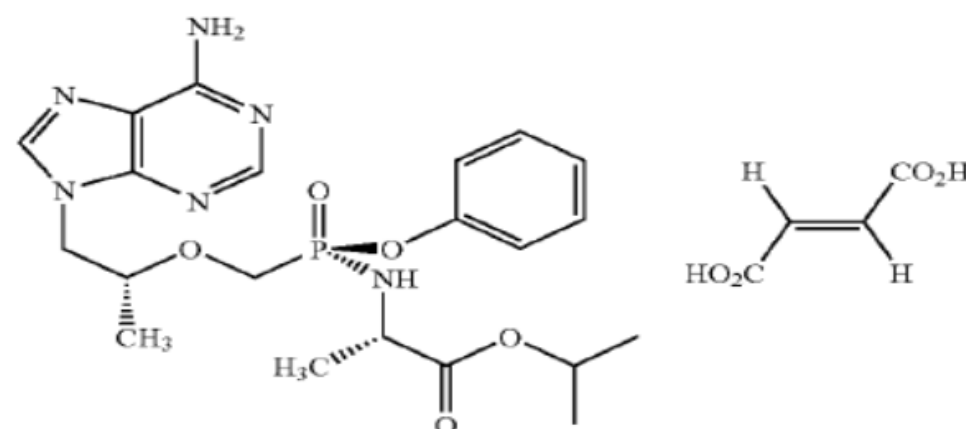
8. A method for antiviral therapy comprising administering a therapeutically effective amount of a diastereomerically enriched compound having the structure (7)

(7)



which contains less than 40% of diastereomer (7a)

(7a)



9. The method of claim 8, wherein the diastereomerically enriched compound contains less than 20% by weight of the diastereomer (7a).

10. The method of claim 9, wherein the diastereomerically enriched compound contains less than 5% by weight of the diastereomer (7a).

La proporción del diasteroisomero en la composición del principio activo es de 40 a 5%



[0030] In one embodiment, a tenofovir alafenamide hemifumarate composition comprises less than about 5% by weight of tenofovir alafenamide monofumarate.

[0031] In one embodiment, a tenofovir alafenamide hemifumarate composition comprises less than about 1% by weight of tenofovir alafenamide monofumarate.

[0032] In one embodiment, a tenofovir alafenamide hemifumarate composition comprises less than about 0.5% by weight of tenofovir alafenamide monofumarate.

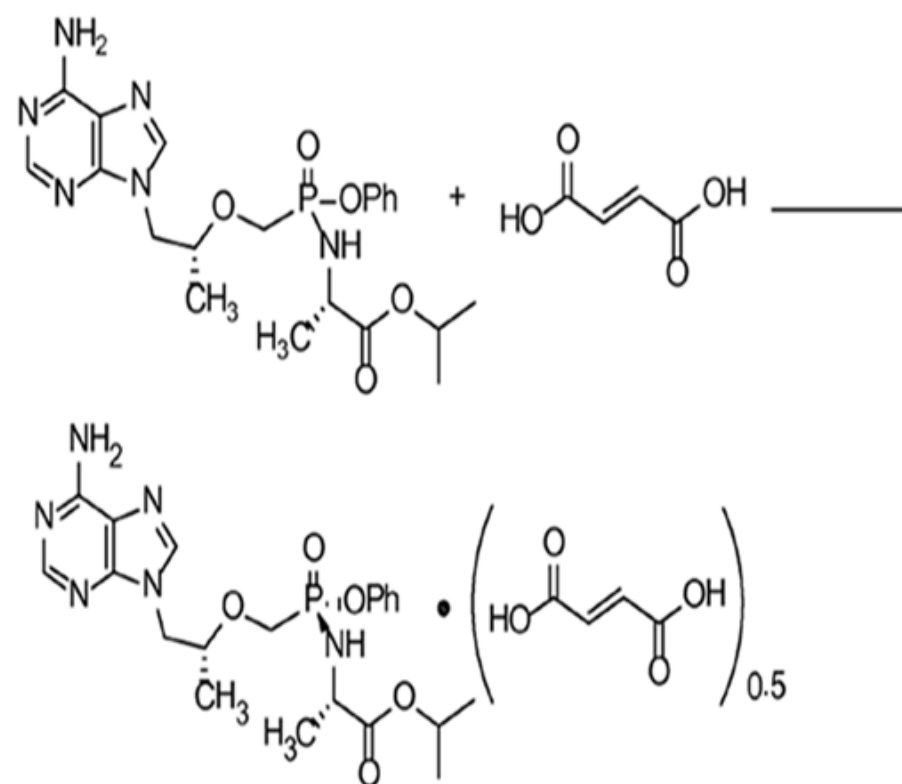
**Reducen la proporción del diastereoisomero ahora de 5 a 0,5%**

[0034] Tenofovir alafenamide (i.e., the compound 9-[(R)-2-[[[(S)-[[[(S)-1-(isopropoxycarbonyl)ethyl]amino]phenoxyphosphinyl]methoxy]propyl]adenine) can be prepared as described in U.S. Patent No. 7,390,791.

## WO20135788 en la descripción

### Selective Crystallization

[0035] In one embodiment, tenofovir alafenamide hemifumarate can be prepared using selective crystallization. An example of a scheme for this preparation method is as follows.



# WO20135788 en las reivindicaciones

Se reivindica una determinada estructura cristalina de **Tenofovir alafenamide** (TAF)

## WHAT IS CLAIMED IS:

1. Tenofovir alafenamide hemifumarate.
2. Tenofovir alafenamide hemifumarate, wherein the ratio of fumaric acid to tenofovir alafenamide is  $0.5 \pm 0.1$ .
3. The hemifumarate of claim 2, wherein the ratio of fumaric acid to tenofovir alafenamide is  $0.5 \pm 0.05$ .
4. The hemifumarate of claim 2, wherein the ratio of fumaric acid to tenofovir alafenamide is  $0.5 \pm 0.01$ .
5. The hemifumarate of claim 2, wherein the ratio of fumaric acid to tenofovir alafenamide is about 0.5.
6. The hemifumarate of any one of claims 1-5 that is a solid.
7. Tenofovir alafenamide hemifumarate, wherein an X-ray powder diffraction (XRPD) pattern comprises 2theta values of  $6.9 \pm 0.2^\circ$  and  $8.6 \pm 0.2^\circ$ .
8. The hemifumarate of claim 7, wherein the XRPD pattern comprises 2theta values of  $6.9 \pm 0.2^\circ$ ,  $8.6 \pm 0.2^\circ$ ,  $11.0 \pm 0.2^\circ$ ,  $15.9 \pm 0.2^\circ$ , and  $20.2 \pm 0.2^\circ$ .
9. The hemifumarate of claim 1 that has a differential scanning calorimetry (DSC) onset endotherm of  $131 \pm 2^\circ\text{C}$ .
10. The hemifumarate of claim 9 that has a DSC onset endotherm of  $131 \pm 1^\circ\text{C}$ .
11. A pharmaceutical composition comprising the hemifumarate of any one of claims 1-10 and a pharmaceutically acceptable excipient.

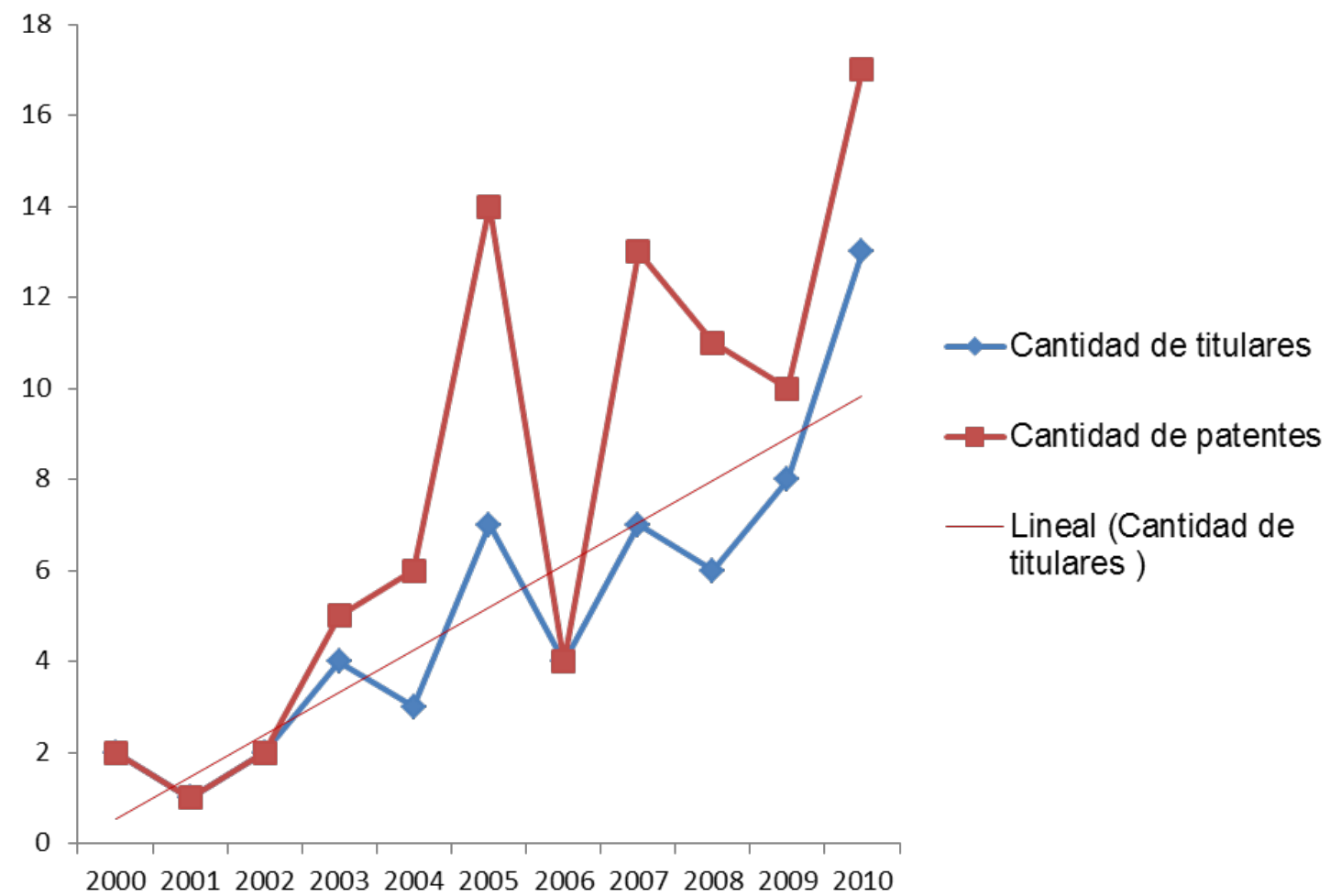


***Gilead inicia programa clínico de fase 3 con tenofovir  
alafenamide para el tratamiento del VIH  
Posted on January 25, 2013***

*Foster City, California.- Gilead Sciences, Inc. ha anunciado el inicio de dos ensayos clínicos de fase 3 (Estudio 104) que evalúan el tratamiento de comprimido único que contiene tenofovir alafenamide (TAF) para el tratamiento de la infección por VIH -1 en adultos que no han recibido tratamiento anteriormente. El segundo estudio de fase 3 (Estudio 111) comenzará a finales de este trimestre.*

***“Estamos encantados de que TAF comience la investigación clínica de fase 3”, comenta el Dr. Norbert Bischofberger, Vicepresidente ejecutivo de I+D y Director general científico de Gilead Sciences. “Creemos que la dosis más pequeña de miligramos de TAF cuenta con el potencial para ofrecer ventajas en materia de seguridad y tolerabilidad en comparación con los tratamientos actuales, y permitirá la creación de nuevos tratamientos de comprimido único para VIH”.***

**Visión del ciclo de vida del TENOFOVIR a través del numero de titulares presentes en el mercado**





February 20, 2013 09:12 AM Eastern Daylight Time

## Gilead y Teva alcanzan un acuerdo en el litigio por la patente de Viread®

### Release Versions

- English
- Italian
- German
- French
- Dutch
- Spanish
- EON: Enhanced Online News

### Company Information Center

Gilead Sciences, Inc.



NASDAQ:GILD 

FOSTER CITY, California--(BUSINESS WIRE)--Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD) ha comunicado que Gilead y Teva Pharmaceuticals han llegado a un acuerdo de principio para resolver el actual litigio de patente en relación a las patentes que protegen Viread® (fumarato de tenofovir disoproxil), un tratamiento para la infección por VIH y hepatitis B crónica. Según los términos del acuerdo, Teva podrá lanzar una versión genérica de Viread el 15 de diciembre, 2017.

"Creemos firmemente en la validez de nuestra propiedad intelectual", comenta John Milligan, PhD, presidente y director general de operaciones de Gilead. "Este acuerdo, sin embargo, elimina la incertidumbre y minimiza la distracción e inversión de recursos financieros y humanos relacionados con este litigio".

**"Creemos firmemente en la validez de nuestra propiedad intelectual"**

El proceso de este litigio, que estaba previsto que comenzara el miércoles, 20 de febrero en el tribunal de distrito en el distrito sur de Nueva York, ha sido suspendido pendiente de la finalización de las actividades necesarias para cerrar el acuerdo.

### Acerca de Gilead Sciences

Gilead Sciences es una empresa biofarmacéutica centrada en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de productos terapéuticos en áreas con necesidades médicas no cubiertas. La misión de Gilead es avanzar en la atención a pacientes que padecen enfermedades potencialmente letales en todo el mundo. Con sede central en Foster City, California, Gilead cuenta con operaciones en Norteamérica, Europa y Asia Pacífico.

Para más información acerca de Gilead Sciences, visite el sitio web de la empresa en [www.gilead.com](http://www.gilead.com), siga a Gilead en Twitter (@GileadSciences) o llame al Departamento de Asuntos Públicos de Gilead en el número 1-800-GILEAD-5 o 1-650-574-3000

El comunicado en el idioma original, es la versión oficial y autorizada del mismo. La traducción es solamente un medio de ayuda y deberá ser comparada con el texto en idioma original, que es la única versión del texto que tendrá validez legal.

### Contacts

Gilead Sciences, Inc.  
Patrick O'Brien, 650-522-1936 (Inversores)  
Amy Flood, 650-522-5643 (Medios)





*La salud pública entraña un desafío a nivel mundial, por lo que la cooperación internacional en este ámbito tiene gran prioridad*

Se reconoce que el objetivo de las patentes es hacer atractiva la inversión en la innovación tecnológica y paralelamente ofrecer un mecanismo que asegure que el conocimiento contenido en las patentes sean accesible a la sociedad.

## **INNOVACIÓN ↔ ACCESIBILIDAD**

Para garantizar este equilibrio y asegurar un mejor acceso a los medicamentos, existen dos mecanismos fundamentales:

- ✚ Desarrollar y aplicar criterios mas estrictos de patentabilidad para el examen de las patentes farmacéuticas.
- ✚ Permitir una oposición previo o post otorgamiento.

***Ambos mecanismos requieren de un minucioso análisis de la información, en particular la información de patentes de los decisores, tanto de los conceden el derecho como los que deben velar por garantizar el acceso a los medicamentos esenciales***

***Muchas gracias***