

## **Libertad de acción para producir medicamentos antivirales de acción directa antihepatitis C en Cuba**

Freedom to operate to produce antiviral drugs of antihepatitis C direct action in Cuba

Rolando González Hernández<sup>1\*</sup> 

Marleny Yanet Cruz Gibert<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>Oficina Cubana de la Propiedad Industrial (OCPI). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [rolando@ocpi.cu](mailto:rolando@ocpi.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** Los medicamentos antihepatitis C recomendados son combinaciones de al menos dos ingredientes farmacéuticos activos denominados antivirales de acción directa.

**Objetivo:** Determinar si existe libertad de acción en Cuba para producir medicamentos antivirales de acción directa antihepatitis C.

**Métodos:** Para este estudio informativo, se recopilaron las palabras clave y los códigos de la Clasificación Internacional de Patentes correspondientes a los ingredientes farmacéuticamente activos de interés, así como de los productos farmacéuticos que forman. Se elaboraron estrategias para la búsqueda en las bases de datos públicas y aquellas de acceso restringido que contienen documentos de patentes cubanas. Se analizaron las reivindicaciones de las patentes encontradas como relevantes, se determinaron los estados legales y se compararon las características técnicas de los productos a producir con la de los patentados. Se estudió la familia de patentes global para cada ingrediente farmacéuticamente activo para investigar la posibilidad de exportación a otros países.

**Resultados:** Se encontró una solicitud de patente cubana relevante en la que el solicitante (Gilead) intenta proteger dos nuevas formas cristalinas de sofosbuvir. El análisis comparado de

las características técnicas (formas cristalinas) del sofosbuvir de la patente encontrada y las del que se pretende emplear en la producción, demostró que no son iguales. Además, esta patente se declaró abandonada. Se comprobó que las patentes relacionadas con los ingredientes farmacéuticos activos de interés (sofosbuvir, ledipasvir y velpatasvir), así como la de los productos (Harvoni® y Epclusa®) están vigentes en muchos países.

**Conclusiones:** Existe libertad de acción para la producción en Cuba de los medicamentos antivirales contra el virus de la hepatitis C (Harvoni® y Epclusa®) con los ingredientes farmacéuticos activos: sofosbuvir y ledipasvir o sofosbuvir y velpatasvir, respectivamente, ya que no están protegidos por patentes en el territorio nacional. Sin embargo, la exportación de la producción no es posible, ya que se encontraron derechos de patentes vigentes en otros países.

**Palabras clave:** libertad de acción; LDA, invenciones en el dominio público; tratamiento del virus de la hepatitis C; antivíricos de acción directa; AAD, sofosbuvir; lepatasvir; Harvoni®; Epclusa®.

## ABSTRACT

**Introduction:** Recommended anti-hepatitis C drugs are combinations of at least two active pharmaceutical ingredients called antivirals of direct action.

**Objective:** To determine if there is freedom to operate in Cuba to produce antiviral drugs of anti-hepatitis C direct action.

**Methods:** For this informative study, there were collected keywords and the codes from the International Classification of Patents corresponding to the pharmaceutically active ingredients of interest, as well as the pharmaceutical products that they form. Strategies were developed for the search in the public databases and those of restricted access that contain documents of Cuban patents. There were analysed the claims of the patents found as notable, there were identified the legal states and compared the technical characteristics of products to produce with the features of the patented ones. A study was made on the overall patents` family for each pharmaceutically active ingredient, in order to investigate the possibility of exporting to other countries.

**Results:** It was found a notable Cuban patent application in which the applicant (Gilead) tries to protect two new crystalline forms of sofosbuvir. The comparative analysis of the technical characteristics (crystalline forms) of sofosbuvir patent`s found and those of the one intended to

be used in the production showed that they are not equal. In addition, this patent was declared as abandoned. It was found that the patents related to the active pharmaceutical ingredients of interest (sofosbuvir, ledipasvir, and velpatasvir), as well as that of the products (Harvoni® and Epclusa®) are currently in force in many countries.

**Conclusions:** There is freedom to operate for the production in Cuba of antiviral drugs against the hepatitis C virus (Harvoni® and Epclusa®) with the active pharmaceutical ingredients: sofosbuvir and ledipasvir, or sofosbuvir and velpatasvir, respectively, as they are not protected by patents in the national territory. However, exportation of the production is not possible, since there were found patent rights currently in force in other countries.

**Keywords:** freedom to operate; LDA; inventions in the public domain; treatment of hepatitis C virus; antiviral drugs of direct action; AAD; sofosbuvir; ledipasvir; Harvoni®; Epclusa®.

Recibido: 18/04/2019

Aceptado: 04/07/2019

## Introducción

La producción de medicamentos con ingredientes farmacéuticos activos (IFAs) de reciente creación en un país, con un cierto nivel de desarrollo en la Industria Médico-Farmacéutica como Cuba, podría llevarse a cabo a partir de los resultados derivados de estudios sobre la libertad de acción u operación (LDA). En una investigación reciente se estudiaron las bases de datos gratuitas disponibles en internet que incluyeran patentes cubanas y se derivaron recomendaciones para la puesta en práctica de un procedimiento para realizar estudios de LDA en Cuba.<sup>(1)</sup>

Las últimas recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento del virus de la hepatitis C (VHC) exhortan al empleo de antivirales de acción directa (AAD). Los AAD son combinaciones de IFAs como: sofosbuvir/ledipasvir (SOF/LEDV) y sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL), entre otros,<sup>(2)</sup> estas combinaciones son conocidas

comercialmente con las marcas Harvoni® y Epclusa®, respectivamente. Además, una recomendación conjunta publicada en 2016 por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) recomienda SOF en combinación con otros antivirales como terapia de primera línea para tratar los seis genotipos del VHC.<sup>(3,4)</sup> Por lo que existe en Cuba la intención de producir estas combinaciones a nivel nacional. Esta selección también se basa en un estudio publicado recientemente sobre la incidencia genotípica del VHC por países, en el que se afirma que el 98 % de los pacientes identificados con VHC en Cuba son del genotipo 1.<sup>(5)</sup>

Estos medicamentos tienen altos costos a nivel internacional. Por ejemplo, el tratamiento de un individuo con Harvoni® puede alcanzar aproximadamente los \$ 95 000 dólares estadounidenses (USD) por la duración del tratamiento (aproximadamente 12 meses hasta la cura, en la mayoría de los casos), pero, fundamentalmente, se debe a la exclusividad de mercado que poseen sus productores por las patentes que han solicitado y obtenido en muchos países.<sup>(6,7)</sup>

El tratamiento del VHC mediante el empleo de AAD,<sup>(8)</sup> como se ha manifestado públicamente,<sup>(8)</sup> no se ha extendido a todo el sistema de salud cubano, debido, básicamente, a su alto costo. En reuniones entre médicos y especialistas de la Industria Médico Farmacéutica Cubana, se planteó la necesidad de dar solución a este problema. De ahí que el Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM) evalúe la posibilidad de producir algún fármaco de este tipo, con el fin de sustituir importaciones y satisfacer las necesidades crecientes de su consumo en el territorio nacional.

Para contribuir a la solución de esta problemática y en apoyo al interés que ha mostrado el CIDEM para su solución, la presente investigación se trazó el objetivo de determinar si existe libertad de acción en Cuba para producir medicamentos antivirales de acción directa antihepatitis C. Ya que existe la intención de producir composiciones farmacéuticas AAD antihepatitis C, que comprenden alternativamente SOF y LEDV o SOF y VEL, con la LDA que tenga el país. En este estudio también se busca tener una visión nacional y global de la protección por patentes que tienen estas combinaciones.

La propiedad industrial recoge diferentes aspectos que sirvieron de marco teórico para el desarrollo de la presente investigación:

- Libertad de acción o de operación (LDA): estudio basado en la búsqueda de información técnica y legal de patentes para determinar si puede realizarse la fabricación, uso, oferta para la venta, venta o importación para estos fines de un producto sin infringir los derechos de propiedad industrial de terceros y para encontrar invenciones en el dominio público. *Freedom to operate* (FTO) en inglés.<sup>(1)</sup> La razón práctica que subyace en este tipo de estudios radica en evitar el desperdicio de recursos en el desarrollo de invenciones protegidas y en evitar la violación de patentes que pueden llevar a conflictos legales costosos.<sup>(9)</sup>
- Dominio público: se asocia, en este contexto, a la implementación de invenciones que han sido divulgadas y que no han sido protegidas mediante patentes o que sí lo han sido, pero ya no se encuentran vigentes en un territorio determinado. Es importante en este caso considerar que pueden existir varias patentes relacionadas con un producto o procedimiento.
- Reivindicaciones: es la parte del documento de patente donde se define, mediante términos técnicos, el alcance de la protección, o sea la materia que está protegida por la patente.<sup>(10)</sup>
- Deconstrucción de reivindicaciones: proceso de identificar y separar las partes de una reivindicación: preámbulo, frase de conexión y parte distintiva o caracterizadora. Las características técnicas se comparan con las del producto a fabricar para identificar si este se encuentra comprendido en el alcance de la invención y poder declarar si hay o no LDA.
- Clasificación Internacional de Patentes (CIP): es un sistema jerárquico de clasificación de patentes utilizado en muchos países para clasificar el contenido de las patentes de manera uniforme. Fue creado bajo el Acuerdo de Estrasburgo (1971), uno de una serie de tratados administrados por la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). IPC, en inglés.
- Familia de patentes: en su acepción más sencilla se trata de un conjunto de patentes solicitadas y concedidas en varios países para proteger una o varias invenciones relacionadas entre sí que comparten un origen común, denominado prioridad. Se deriva del principio de territorialidad del derecho de patentes.

- Maraña de patentes: cuando varias soluciones técnicas o desarrollos adicionales relacionados con una invención principal se protegen mediante numerosas patentes (*Patent thicket*, en inglés).<sup>(1)</sup>
- Evergreening (perennidad de patentes): se emplea este término en inglés para explicar la estrategia de numerosas empresas, sobre todo en la industria farmacéutica, para solicitar y obtener patentes sobre invenciones menores o triviales con el fin de prorrogar la vigencia de los derechos exclusivos una vez vencido el plazo de la patente original.<sup>(1)</sup>

## Métodos

Estudio de tipo informativo, en el que los prototipos a producir fueron seleccionados según las recomendaciones de la OMC y otras autoridades de salud como la AASLD y la IDSA y consisten en combinaciones farmacéuticas con las siguientes características técnicas relevantes:

- Harvoni®: tabletas de SOF/LEDV, 400/90 mg según la patente US10039779 B2.<sup>(11)</sup>
- Epclusa®: tabletas de SOF/VEL, 400/100 mg según patente US10086011 B2.<sup>(12)</sup>

Las patentes fueron identificadas en el *Orange Book* de la Administración Federal de Drogas (FDA), la búsqueda se realizó por su nombre comercial. Estas patentes describen la composición de cada forma farmacéutica y los métodos para su preparación, además, especifican otros ingredientes farmacéuticos que contienen los productos. En las dos opciones el SOF empleado se encuentra en estado cristalino y el espectro de difracción de rayos X (XRPD  $2\theta$ ) tiene reflexiones a 6,1; 12,7; 20,1 y 20,8°  $2\theta \pm 0,2$ . Los otros IFAs (LEDV y VEL) se emplean en su forma amorfa.

Para recuperar la información general de los productos de interés se emplearon recursos disponibles en Internet como: motores de búsqueda (Google, Bing, Yandex), enciclopedias (Wikipedia, Eured), bases de datos de productos químicos con actividad terapéutica (Drugbank (<https://www.drugbank.ca/>), PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>), ChemIDplus (<https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/>), ChEBI (<https://www.ebi.ac.uk/chebi/>),

Chemspider (<http://www.chemspider.com/>) y Orange Book de la Administración Federal de Drogas (FDA) de los EE.UU. ( <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>)).

Con el propósito de identificar cuáles patentes cubanas pudieran relacionarse con los IFAs y combinaciones de interés, se consultaron varias bases de datos gratuitas disponibles en Internet:

- Patentscope®. url: <https://patentscope.wipo.int/search/es/search.jsf>
- Latipat. url: <https://lp.espacenet.com/>
- Invenes Latipat. url: <http://invenes.oepm.es/InvenesWeb/faces/busquedaInternet.jsp>
- Espacenet worldwide. url: <https://worldwide.espacenet.com/>
- Depatisnet. url:  
<https://depatisnet.dpma.de/DepatisNet/depatisnet?window=1&space=menu&content=index&action=index&switchToLang=en>
- Patentinspiration. url: <http://www.patentinspiration.com/>
- Lens.org: <https://www.lens.org/>

González y Cruz,<sup>(1)</sup> en un estudio previo, explicaron los detalles de cada base de datos, sus particularidades y la importancia que tiene emplearlas para estudios de LDA en Cuba. Se consultaron, además, otras bases de datos para la búsqueda y recuperación de información complementaria:

- ORBIT (base de datos de patentes de acceso mediante pago).
- IPAS patentes (base de datos de patentes administrativa de la OCPI, no disponible al público).
- MedsPal: base de datos de patentes que contiene información de sus estados legales, licencias de una selección de medicamentos para el tratamiento de VIH, hepatitis C, tuberculosis y otros medicamentos esenciales patentados en países de ingresos bajos y medios. Disponible en: <https://www.medspal.org/?page=1>
- Pat-Informed: base de datos de patentes involucradas en la adquisición de medicamentos, que facilita el acceso a información de patentes de medicamentos. Disponible en: <https://www.wipo.int/patinformed/>.

- Latipat o del servicio INPADOC de la base de datos Espacenet: en la que se recuperan los estados legales de patentes cubanas.

Las estrategias específicas para la consulta de las bases de datos incluyeron indistintamente: denominación común internacional (DCI), nombre químico, número del Chemical Abstracts (CA), sinónimos, estructuras químicas (Patentscope® y ORBIT), CIP o sus combinaciones.<sup>a</sup>

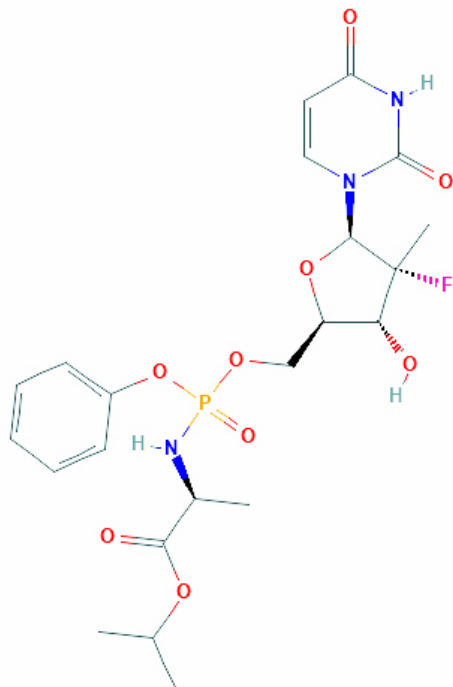
La [tabla 1](#) recoge todos los criterios identificados para la búsqueda por IFA.

Criterios	IFA		
	SOF	LEDV	VEL
Sinónimos	PSI-7977; GI 7977, GS-7977	GS-5885, GS 5885, GS5885, LDV, WHO 9796	velpatasvir, GS-5816, velpatasvir
CA	1190307-88-0	1256388-51-8	1377049-84-7
Solicitante/Titular	Gilead Sciences inc		
CIP	A61K 31/706; A61K31/7072; A61K31/7076; A61P31/12 (antivirales); C07H19/073; C07H19/173	C07D401/14; C07D403/04; C07D403/14; C07D405/14; C07D409/14; C07D413/04; C07D417/04; C07D417/14; C07D495/04; A61K31/4178; A61K31/4188; A61P31/12; A61P31/14; A61P16; A61K9/28	A61K9/16; A61P31/14; A61K31/4188; A61K31/7056; A61K38/21; A61K45/06; C07D491/052
Medicamento	Harvoni®	Harvoni®	Eplusa®, Vosevi®
Patentes*	WO2010/132601; US7964580; US20100016251	WO2010/132601	US2013177530 A1, US8575135, WO2013075029

Los nombres y estructuras químicas (IUPAC) son:

- SOF: Isopropyl (2S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxypyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyl-tetrahydrofuran-2-yl]methoxy-phenoxy-phosphoryl]amino]propanoate ([Fig. 1](#)).

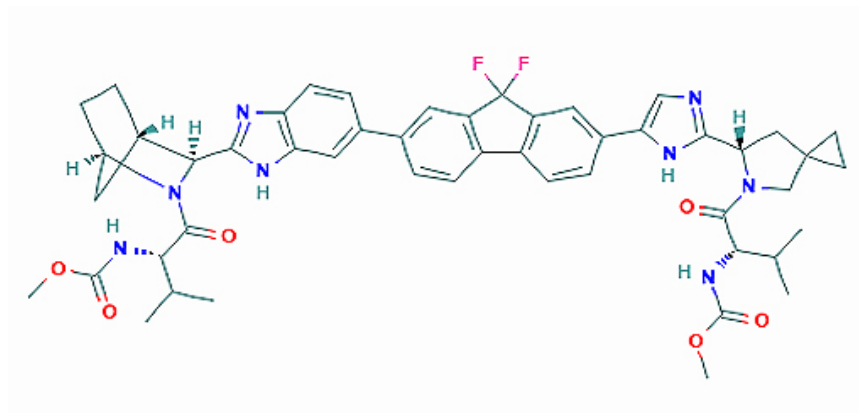




Fuente: PubChem Database. Sofosbuvir, CID=45375806, [acceso 10/02/2020] Disponible en:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sofosbuvir>

**Fig.1** - Estructura química de SOF.

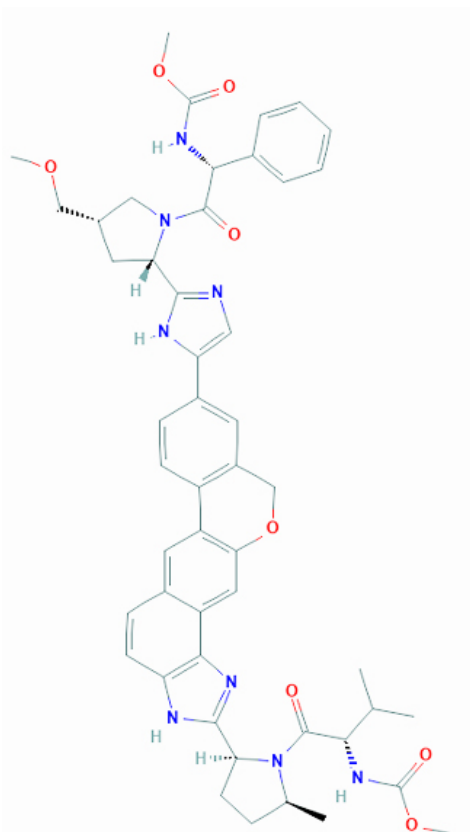
- LEDV: Methyl N-[(2S)-1-[(6S)-6-[5-[9,9-difluoro-7-[2-[(1S,2S,4R)-3-[(2S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoyl]-3-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl]-3H-benzimidazol-5-yl]fluoren-2-yl]-1H-imidazol-2-yl]-5-azaspiro[2.4]heptan-5-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]carbamate (Fig. 2).



Fuente: PubChem Database. Ledipasvir, CID=67505836, [acceso 10/02/2020] Disponible en:  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ledipasvir>

**Fig. 2** - Estructura química de LEDV.

- VEL: methyl {(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-2-phenylacetyl]-4-(methoxymethyl)pyrrolidin-2-yl]-1H-imidazol-4-yl]-1,11-dihydro[2]benzopyrano[4',3':6,7]naphtho[1,2-d]imidazol-2-yl)-5-methylpyrrolidin-1-yl]-3-methyl-1-oxobutan-2-yl}carbamate ([Fig. 3](#))



Fuente: Velpatasvir: National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Velpatasvir, CID=67683363, [acceso 10/02/2020]

Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Velpatasvir>

**Fig. 3** - Estructura química de VEL.

Las estrategias generales que se diseñaron para realizar las búsquedas en patentes cubanas fueron:

- Patentes esenciales: se refiere a las patentes que reivindican los IFAs y de las combinaciones farmacéuticas que los incluyen.
- Patentes de productos que incluyen los IFAs: se refieren a productos que incluyen cualquier IFA estudiado.

- Solicitantes/titulares: se refiere a identificar patentes en nuestro país de los principales titulares de derechos sobre los IFAs y los medicamentos estudiados.

Para determinar la LDA se siguió el procedimiento descrito detalladamente en el estudio “Fuentes de información de patentes y procedimiento para las búsquedas de libertad de acción en Cuba”,<sup>(1)</sup> el cual consiste en la búsqueda de patentes cubanas utilizando los recursos previamente reconocidos. Se procedió a identificar la relevancia de las patentes encontradas con respecto a los medicamentos que se pretenden producir, mediante la deconstrucción de las reivindicaciones y se determinaron los estados legales de las patentes seleccionadas. Se comprobó la LDA para determinar si los productos que se obtenían pudieran exportarse a otros países o regiones, lo que se realizó a partir de las familias asociadas a las patentes estadounidenses.

## Resultados

Como representación de la estrategia de búsqueda implementada se exponen los resultados de la consulta realizada a la base de datos ORBIT (en el formato: estrategia; resultados).

- 1) sofosbuvir; GS 7977; GS-7977; GS 7977/TI/AB/IW/CLMS and CU/PN; 3 (1)
- 2) Nombre IUPAC/Molecule search and CU/PN; 5 (1)
- 3) Estructura química /Molecule search and CU/PN; 5 (1)
- 4) Gilead /PA/OPA and CU/PN; 18 (1)
- 5) ledipasvir; harvoni; GS-5885; LDV/TI/AB/IW/CLMS and CU/PN; 0 (0)
- 6) Nombre IUPAC/Molecule search and CU/PN; 2 (0)
- 7) Estructura química /Molecule search and CU/PN; 2 (0)
- 8) velpatasvir; GS-5816; verpatasvir; GS5816;GS 5816;epclusa;vosevi/TI/AB/CLMS; 65 (0)
- 9) velpatasvir/Molecule search; 81(0)
- 10) Estructura química/Molecule search; 81 (0)

Los números entre paréntesis indican la cantidad de documentos identificados como relevantes; campos de búsqueda en patentes: TI – título, AB – resumen, IW – descripción, CLMS – reivindicaciones, PN – número de la patente, PA/OPA – titular de la patente; Molecule search – búsqueda por estructura química; la barra oblicua (/) se emplea para indicar el campo en el que se realiza la búsqueda.; la coma (,) que separa las palabras clave equivale en esta base de datos al operador OR.

Se encontró un documento de solicitud de patente cubana relevante con respecto a uno de los IFAs investigados, el SOF (documento encontrado empleando las estrategias 1-4):

- CU20160096 A7<sup>(13)</sup> con fecha de solicitud 22 de junio de 2016 a nombre de la empresa Gilead (EE.UU.), la que reivindica formas sólidas cristalinas 7 y 8 de SOF (la numeración fue asignada por el solicitante), y aparecen debidamente caracterizadas por los picos del espectro de difracción de rayos X (XRPD):

- Forma 7: 12.6 y 13.5°2θ ± 2° 2θ
- Forma 8: 8.6, 9.2 y 17.1°2θ ± 2° 2θ

Al comparar las reflexiones del espectro XPRD de estas formas cristalinas con las del compuesto que se pretende utilizar para la producción, se nota que no se trata de la misma forma cristalina. Además, la base de datos administrativa aporta que esta solicitud de patente se declaró abandonada el 5 de junio de 2018.

Las patentes estadounidenses del producto Harvoni® obtenidas a partir del Orange Book de la FDA (número de la patente, fecha de expiración, año de solicitud, título) se tomaron como base para observar la proyección mundial de la protección en otros territorios mediante la familia de patentes que están relacionadas con ellas:

- US7964580\*, 03/26/2029, 2008, Profármacos de fusforamidato de nucleósido (Sofosbuvir).
- US8334270, 03/21/2028, 2008, Profármacos de fusforamidato de nucleósido.
- US8088368, 05/12/2030, 2010, Compuestos antivirales.

- US8273341, 05/12/2030, 2011, Compuestos antivirales.
- US8618076\*, 12/11/2030, 2011, Profármacos de fusforamidato de nucleósido (formas cristalinas).
- US8889159\*, 03/26/2029, 2012, Composiciones y métodos para tratar el VHC
- US8633309\*, 03/26/2029, 2013, Forma cristalina de sofosbuvir.
- US8735372, 03/21/2028, 2013, Profármacos de fusforamidato de nucleósido..
- US8822430, 05/12/2030, 2013, Compuestos antivirales.
- US8841278, 05/12/2030, 2013, Compuestos antivirales.
- US9085573, 03/21/2028, 2013, Profármacos de fusforamidato de nucleósido.
- US9284342, 09/13/2030, 2013, Sofosbuvir cristalino.
- US9393256, 09/14/2032, 2013, Combinación de sofosbuvir con ledipasvir.
- US10039779, 01/30/2034, 2014, Formulación de combinación de dos compuestos antivirales (ledipasvir amorfo; sofosbuvir cristalino).
- US9511056, 05/12/2030, 2014, Compuestos antivirales.

El asterisco destaca las patentes que han sido objeto de litigios en EE. UU. y oposiciones en Europa (información recuperada de ORBIT).

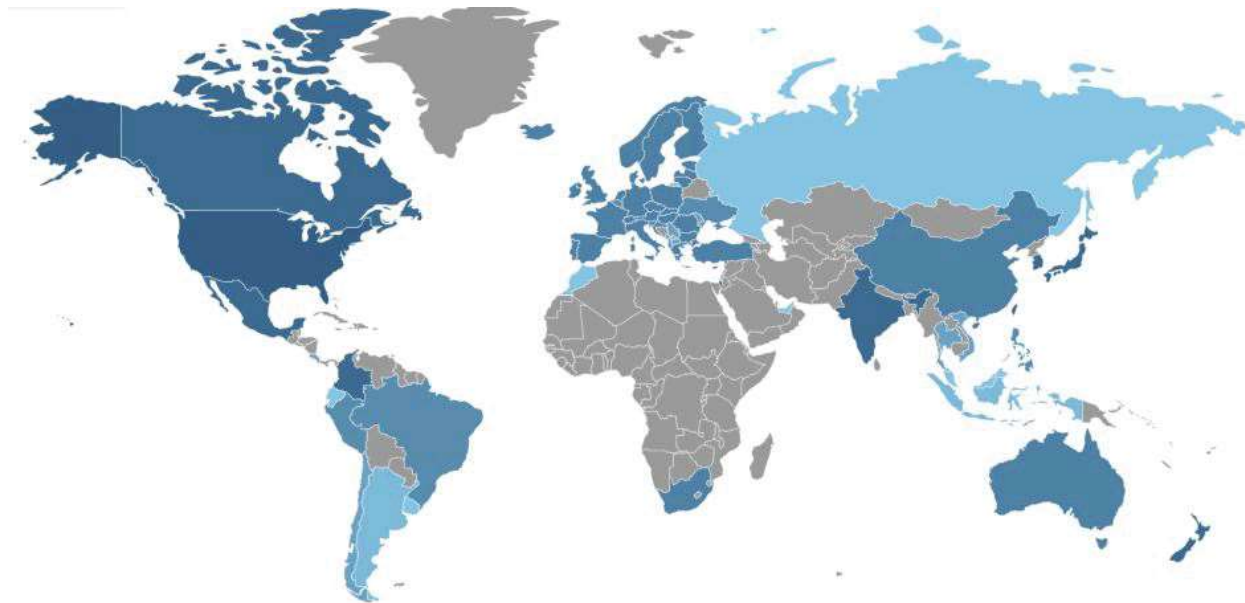
De manera similar se obtuvieron y analizaron 14 patentes para el producto Eplusa®. Estas patentes a nombre de la empresa Gilead (con sede en EE.UU.) son un reflejo clásico de maraña de patentes. Si bien el producto farmacéutico (la combinación de IFAs) se protege en una patente (US10039779) otras invenciones relacionadas, por ejemplo, el SOF cristalino que lo forman están protegidas en otra patente (US9284342), mientras que el compuesto químico primigenio (US9511056) y su profármaco se protegen en otra (US9284342). Además, se refleja la estrategia de *evergreening* de Gilead para tratar de extender en el tiempo el derecho monopólico temporal que le otorgan las patentes y que, de forma obvia, tratan de lograr también en otros países. Estas estrategias permiten a su productor original mantener precios elevados de sus productos en los mercados de interés.

En la base de datos MedsPal se encontró un contrato de licencia bilateral<sup>(14)</sup> en el que Gilead, como licenciante, otorga el derecho a numerosas empresas (Aurobindo, Biocon, Cadila Healthcare, Cipla, Hetero, Laurus Labs, Mylan, Natco Pharma, Sequent Scientific, Strides

Shasun, Sun Pharma) a explotar varios de sus productos (SOF, SOF/LEDV, SOF/VEL, SOF/VEL/voxilaprevir) en varios países entre los que se menciona a Cuba. Aunque ninguna empresa posea derechos exclusivos de patente sobre estos productos en el territorio nacional.

En el anexo 2 del contrato recuperado en MedsPal, el licenciante constata que no tiene solicitudes, ni patentes concedidas en Cuba sobre los compuestos de interés. En el registro de medicamentos aprobados por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CEDMED) (disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/>) aparecen tres registros para productos que contienen SOF, en dos de los cuales aparece como único IFA y un tercero que comprende una combinación SOF/LED de 400/90 mg a nombre de Rotifarma SRL (Rusia), pero de fabricante indio, licenciataria de Gilead (Strides Shasun Ltd).

La [figura 4](#), muestra la cobertura geográfica de la familia de patentes de Harvoni®. La intensidad del color azul depende de la cantidad de patentes presentes en cada territorio. Este análisis, también, se realizó para el producto Epclusa® y los resultados fueron similares.



Fuente: ORBIT a partir de los datos de la tabla 1.

**Fig.4** - Mapa global con la cobertura geográfica de las patentes del medicamento Harvoni®.

## Discusión

A partir de los resultados obtenidos se pudo comprobar que existe libertad de acción para producir y comercializar combinaciones de SOF con LEDV, o con VEL sin que se infrinjan derechos de patentes de terceros vigentes en nuestro país.

Ante la posibilidad de realizar la producción nacional y pretender su exportación, se puede comprobar que existe una amplia cobertura global de patentes de varios productos AADs (Harvoni® y Epclusa®). En el caso de que existiera un interés particular de exportación, sería necesario realizar un estudio LDA para ese país.

En los estudios de LDA no se pueden obviar las incertidumbres asociadas:<sup>(1)</sup> problemas de cobertura y actualización de las bases de datos, estrategias de búsqueda incompletas o limitativas, problemas de traducción, forma en que la jurisprudencia interpreta las reivindicaciones (literal o equivalente), estado legal incierto, patentes en estado de solicitud, solicitudes de patentes por la vía del Tratado de Cooperación de Patentes (PCT) que no han entrado en fase nacional, disposiciones en la legislación vigente, por ejemplo, para el restablecimiento de derechos (artículos 123 – 124, Decreto Ley No. 290).<sup>(14)</sup>

Ante la posible entrada de nuevas solicitudes de patente se hace necesario vigilar las solicitudes en trámites o la posible entrada en territorio nacional de nuevas patentes relacionadas. Para lo que se recomienda monitorear el Boletín Oficial de la OCPI por: la invención en sí, nombres de titulares y los posibles restablecimientos de derechos. El monitoreo de información podría realizarse también de forma automática a través del servicio de sindicación disponibles en los sitios Web de bases de datos de patentes, conocido como RSS (*Really Simple Syndication*).

El productor o importador potencial puede tener en cuenta, además, la posibilidad de oponerse a la concesión de nuevas patentes relacionadas con el objeto a desarrollar (artículo 34, Decreto Ley No. 290)<sup>(15)</sup> o de presentar solicitudes de nulidad si se tienen elementos técnicos contra la pertinencia de la concesión de la patente (artículos 62 – 69, Decreto Ley No. 290).<sup>(14)</sup>

Si en el proceso de monitoreo se encuentran patentes que cubran algún aspecto técnico de la invención a producir, se puede evaluar su explotación evadiendo aspectos técnicos cubiertos o estableciendo un acuerdo con el titular para usar la invención en el territorio nacional mediante una licencia.

Se concluye que existe libertad de acción (LDA) en Cuba para la producción de los medicamentos antivirales contra el VHC, ya que los IFAs que los componen (SOF, LEDV y VEL) y los procedimientos para la preparación de los productos de sus respectivas combinaciones no están protegidos por patentes en el territorio nacional. Sin embargo, una vez que se realice su producción nacional y se pretenda su exportación, se debe considerar que sí existen derechos de patentes vigentes en muchos otros países. En tales casos, es necesario realizar otros estudios para determinar si existe LDA para cada país de interés.

### Referencias bibliográficas

1. González Hernández R, Cruz Gibert M. Fuentes de información de patentes y procedimiento para las búsquedas de libertad de acción en Cuba. Rev. cuba. inf. cienc. salud. 2018 [acceso 30/01/2019];29(3):1-10. Disponible en: <http://www.acimed.sld.cu/index.php/acimed/article/view/1207/758>.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hepatitis C. 2018. [acceso 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
3. American Association for the study of Liver Diseases (AASLD). Update to Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C: Management of Acute HCV Infection. 2017. [acceso 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.aasld.org/publications/practice-guidelines-0/update-recommendations-testing-managing-and-treating-hepatitis-c-management-acute-hcv-infection>.
4. AASLD y Infectious Diseases Society of America (IDSA). HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2018 [acceso 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.hcvguidelines.org/>.
5. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol. 2016 Sep 14;22(34):7824-840. DOI: [10.3748/wjg.v22.i34.7824](https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824)
6. Murrel D., Healthline. Hepatitis C Treatment Costs: What You Should Know. [acceso 30/04/2019]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/hepatitis-c-treatment-cost>



7. Pharmacy Times. Will Hepatitis C Virus Medication Costs Drop in the Years Ahead? 2018. [acceso 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.pharmacytimes.com/resource-centers/hepatitisc/will-hepatitis-c-virus-medication-costs-drop-in-the-years-ahead>
8. Hernández O. Cuba, con paso firme contra la hepatitis. [Entrevista]. Infomed. Red de Salud de Cuba; 2018 jul 28. Entrevista a Dra.C. Mirta Infante Velázquez (Presidenta Sociedad Cubana de Gastroenterología). [acceso 10/05/2019]. Disponible en: <http://www.sld.cu/entrevista/2018/07/28/cuba-con-paso-firme-contra-la-hepatitis>
9. Roca Campañá A. El uso de la información de patentes con fines comerciales: las búsquedas sobre libertad de operación. En: V Congreso de Propiedad Industrial; La Habana 2014 abril 28-30. [acceso 16/04/2019]. Disponible en: <http://www.ocpi.cu/sites/default/files/Eventos/Conferencias/libertad%20de%20operacion.pdf>
10. Decreto No. 342/2018. Reglamento del Decreto-Ley No. 290 De las Invencciones y dibujos y modelos industriales. Gaceta Oficial de la República de Cuba No. 40 Extraordinaria de 10 de agosto de 2018. [acceso 12/02/2019]. Disponible en: <http://www.ocpi.cu/sites/default/files/legislacion/decreto342.pdf>
11. Chal B, Mogalian E et al, inventores; Gilead Pharmasset LLC, titular. Combination formulation of two antiviral compounds. Patente estadounidense US 10039779 B2. Boletín oficial 20-07-2017. [acceso 06/01/2019]. Disponible en: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&p=1&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsearch-bool.html&r=1&f=G&l=50&co1=AND&d=PTXT&s1=10039779.PN.&OS=PN/10039779&RS=PN/10039779>
12. Gorman E, Mogalian E, Reza O, Dimitrios S, Lauren W, Vahid Z, inventores; Gilead Pharmasset LLC, titular. Combination formulation of two antiviral compounds. Patente estadounidense US 10086011 B2. Boletín oficial 25-01-2018. [acceso 05/01/2019]. Disponible en: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&p=1&u=%2Fnethtml%2FPTO%2Fsearch-bool.html&r=1&f=G&l=50&co1=AND&d=PTXT&s1=10086011.PN.&OS=PN/10086011&RS=PN/10086011>
13. Casteel MJ, Dashner K, Fang W, Vahid Z, Hyuk-Jun J, Seo Mun S, *et al* inventores; Gilead Pharmasset LLC, titular. Formas sólidas de un compuesto antiviral. Patente cubana CU 20160096 A7. Boletín Oficial Publicación de: Invencciones, Modelos de Utilidad, Modelos

Industriales, Dibujos Industriales, Variedades Vegetales y Esquemas de Trazado de Circuitos Integrados 29-11-2016. [acceso 06/01/2019]. Disponible en: [https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en\\_EP&FT=D&date=20161129&CC=CU&NR=20160096A7&KC=A7#](https://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20161129&CC=CU&NR=20160096A7&KC=A7#)

14. Bilateral licences on sofosbuvir (SOF), SOF/ledipasvir, SOF/velpatasvir, SOF/VEL/voxilaprevir, 2017; Tipo: Liciencia bilateral; Licenciante: Gilead. [acceso 07/02/2018]. Disponible en: <https://www.medspal.org/licence/?uuid=26056c7e-e61a-4424-a15e-dc646eb6d333>

15. Decreto Ley número 290. De las Invenciones y dibujos y modelos industriales. Gaceta Oficial de la República de Cuba No. 002 Ordinaria de 1ro de febrero de 2012. [acceso 04/02/2019]. Disponible en: <http://www.ocpi.cu/sites/default/files/legislacion/decreto290modificado-0.pdf>

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

*Rolando González Hernández*: contribución importante a la idea y diseño del estudio, la recogida de datos, su análisis e interpretación. Redacción del borrador del artículo y de su versión final. Aprobación para publicar.

*Marleny Yanet Cruz Gibert*: supervisión y revisión de la parte conceptual, las estrategias, los resultados, y el manuscrito original.

<sup>a</sup> Las direcciones URL de los sitios web y bases de datos donde se realizaron las consultas para la investigación fueron actualizadas hasta abril de 2019 (N. de los A.)