

ALEGATO SOBRE NOVEDAD Y NIVEL INVENTIVO EN MATERIA DE PATENTES

Elaborado por el Dr. Francisco Villacreses, abogado del Estudio Jurídico de Propiedad Intelectual JULIO C. GUERRERO B. S.A. con la colaboración de Sanofi- Aventis. Modificado para efectos de la publicación en la presente Revista.

Trámite SP-06-.....

SEÑOR DIRECTOR NACIONAL DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DEL INSTITUTO ECUATORIANO DE PROPIEDAD INTELECTUAL

....., representada para todos los asuntos relacionados con la Propiedad Industrial, por el "Estudio Jurídico de Propiedad Intelectual JULIO C. GUERRERO B. S.A.", por quien comparece su gerente y representante Legal, Dra. María Esthela Guerrero, dentro del trámite de solicitud de patente SP-..... denominada "*Sal de clopidogrel y sus formas polimorfos*", atentamente manifiesto:

I.- Fundamentos

1.- Novedad de la invención

El artículo publicado en el Merck Index 13th USA, 2001, describe el clopidogrel y el clopidogrel hidrógeno sulfato, notablemente por su número CAS. Clopidogrel y el clopidogrel hidrogeno sulfato, son bien identificados en el parágrafo 2421, página 420, **sin embargo no hay indicación de la existencia de cualquier forma polimórfica o cualquier otra sal que el hidrógeno sulfato.** Entonces las formas polimórficas A, B, C, D, E y F son nuevas.

Una sustancia química es considerada como nueva, **si ésta difiere de una sustancia conocida en un parámetro confiable.**

Por ejemplo, en el caso de los enantiómeros, los compuestos difieren unos de otros por su configuración espacial y su rotación óptica; en el

caso de los polimorfos, los compuestos difieren unos de otros por su espectro de difracción del poder de rayos X, espectro IR, punto de fusión, etc.

La novedad de una solicitud se encuentra afectada siempre que a la fecha de la solicitud o de reivindicación de la prioridad **exista dentro del estado de la técnica una regla idéntica.**

Es importante recalcar que debe tratarse de un **documento idéntico**, de manera que la novedad de una solicitud no se encuentra afectada por la mera existencia de documentos similares. El profesor Manuel Otero Lastres al respecto opina:

“Pues bien, una invención es nueva cuando la regla que indica para la solución del problema planteado:

- **no es idéntica a otra existencia dentro del Estado de la Técnica**, lo que podría ocurrir en caso de que se hubiese hecho accesible al público la invención”¹.(resaltados fuera de texto)

En este mismo sentido el Manual Andino de Patentes, al interpretar el artículo 16 de la Decisión 486, claramente menciona que existe falta de novedad cuando **todas** las características (no algunos, muchas ni pocas) de una reivindicación independiente se encuentran descritas en el estado de la técnica y además están íntimamente relacionadas, con lo cual, este Manual dispone que debe existir una regla técnica idéntica para que el requisito de novedad este afectado.

Si todas las características técnicas de la reivindicación independiente se encuentran descritas en un mismo antecedente y además se encuentran íntimamente relacionadas, el objeto de dicha reivindicación carece de novedad. Si una característica, aunque sea banal, no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva.

En ninguno de los documentos de búsqueda, hay indicación de la existencia de formas polimórficas de metil- (+)-(S)- α -(2-clorofenil) - 6, 7-dihidrotieno[3,2-C]piridina-5(4H)- acetato naftaleno -1,5- disulfonato por lo que se cumple con el requisito de novedad al no existir ningún antecedente idéntico.

¹ José Manuel Otero Lastres, Los requisitos de patentabilidad en la Decisión 486, Quito, 10 de mayo de 2001, p. 22.

2.- Nivel inventivo

En su oposición ALAFAR argumenta, a la definición de polimorfismo según la Farmacia Práctica de Remington, como “*la capacidad de cualquier elemento o compuesto para la cristalización en más de un sistema cristalino*” e indica que el polimorfo solicitado por nuestro cliente es un descubrimiento.

Como un concepto general, el polimorfismo es la capacidad de un compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino; no es predecible el sistema cristalino específico en el cual un determinado compuesto cristaliza.

Como una ilustración de la no evidencia de la existencia de formas polimórficas solicitamos se considere los ejemplos del documento anexo, en Dünitz and Bernstein artículo (**Disappearing polymorphs**, en Acc. Chem. Res., 1995, 28, 193-200) en especial en la página 196 segunda columna 1, 2, 3, 5-Tetra-O-acetil-/3- β -D-ribofuranosa, cuya historia es sorprendente: la obtención de dos diferentes formas polimórficas en dos diferentes lugares.

En orden a identificar un sistema cristalino para un determinado compuesto, este debe ser obtenido, separado o caracterizado. Las formas polimórficas de la presente aplicación exhiben características que son útiles en la industria farmacéutica como la no higroscopicidad y la estabilidad.

ALAFAR argumenta que el polimorfismo es una propiedad inherente a todas las moléculas. Sin embargo, esta afirmación es incorrecta. Por ejemplo, la sucrosa cristaliza en un solo sistema cristalino.

No existe todavía un método que presagie a los polimorfos de un compuesto sólido con certidumbre significativa. La búsqueda de polimorfos es a la larga un ejercicio empírico.

a) Los polimorfos no son descubrimientos

El profesor Gómez Segade al referirse a los descubrimientos opina: “*el descubrimiento permite incrementar los conocimientos, pero no enriquece el*

acervo tecnológico porque no proporciona ninguna regla de comportamiento y, en consecuencia tampoco produce efectos sobre la realidad exterior.”².

La invención de sanofi-aventis no se encasilla dentro de este concepto, al enriquecer el acervo tecnológico actual, conforme el contenido de las reivindicaciones.

Con el fin de obtener una forma polimórfica, el inventor debe tomar decisiones sobre los siguientes aspectos:

- el solvente, a partir de una gama de posibles solventes, seleccionados de:

- solventes polares,
- solventes no-polares,
- solventes hidrófilos y
- solventes hidrofóbicos

- la temperatura, a partir de diferentes temperaturas,
- el enfriamiento rápido de las soluciones,
- la adición opcional de un segundo solvente,
- el batido vigoroso,
- el calentamiento,
- la sublimación,
- el muy rápido cambio del pH.

¿Cómo puede ser predecible un descubrimiento?, si al resultado alcanzado se llega en base a procesos de investigación y análisis conforme a los aspectos antes mencionados que no dependen de la previsibilidad del mismo.

No es suficiente saber que la cristalización es posible, de ahí en adelante es necesario decidir sobre las condiciones a ser empleados, a partir y entre todas las condiciones antes mencionadas, por lo que existe un esfuerzo creativo traducido en una mejora técnica.

² Gomez Segade, citado por Guillermo Cabanellas, Derechos de las patentes de Invención, Tomo I, Editorial Heliasta, Buenos Aires, 2001, p. 795.

Las celdas específicas de cristal y el número de celdas de un polimorfo no son predecibles; aun si se pudiese predecir la existencia del polimorfo, no hay un conocimiento general o sugestión en la materia, que nos permita predecir como elaborar un polimorfo en particular.

No existe enseñanza o conocimiento en la materia, que permita identificar o apreciar las propiedades y características de un polimorfo, en particular antes de ser identificado, **razón por la cual las patentes referidas a polimorfos no se tratan de descubrimientos.**

El propio Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en el proceso No. 151-IP-2005, publicado en la Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena No. 1284 de 13 de enero de 2006, al analizar un caso referente a polimorfos en ningún momento establece que se traten de descubrimientos, al contrario analiza el caso en función de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial como cualquier otro caso de patentes.

Esta posición ratifica nuestro criterio, pues las solicitudes de polimorfos, pueden ser objeto de protección en la medida en que se cumplan los requisitos antes mencionados, razón por la que es inaplicable la posición de ALAFAR, que considera a todas las patentes de polimorfos como descubrimientos...

La Decisión 486 no contempla a los polimorfos dentro de las prohibiciones o excepciones de patentabilidad por lo que no existen impedimentos legales para la protección de esta clase de solicitudes.

La posición de ALAFAR se trata tan sólo de una mera apreciación subjetiva, al estar demostrado conforme al análisis anterior, que los polimorfos no son descubrimientos, ya que el inventor debe adoptar una serie de decisiones que no pueden resultar obvias para una persona con un conocimiento medio en la materia.

b) Patentabilidad de polimorfos

La patentabilidad de polimorfos, con seguridad fue discutida por la Comisión de la Comunidad Andina al momento de expedir las distintas Decisiones que han venido regulando nuestra materia y que actualmente deben ser superadas por parte de las Oficinas Competentes, pues la Decisión 486 no

contempla dentro de las prohibiciones ni excepciones de patentabilidad a los polimorfos (productos o procedimientos), por lo que no existen limitaciones desde el punto de vista legal para conceder este tipo de patentes.

La posición de ALAFAR por respetable que pueda parecer, se trata de un criterio subjetivo y no jurídico que interpreta el polimorfismo alejado de la realidad aplicable en nuestro país y mal puede ser aceptada por el Director.

ALAFAR en su oposición cita la resolución emitida en el trámite SP 95-1461 en apoyo de sus infundadas afirmaciones, sin embargo debemos manifestar que la propia Dirección Nacional de Propiedad Industrial ha venido concediendo patentes referentes a polimorfos, por lo que el argumento de la oponente no puede ser considerado como un precedente o una posición de la Dirección.

El Director Nacional de Propiedad Industrial en resolución No. 05-133 IEPI. DNPI. DP, notificada el 15 de abril de 2005, dentro del proceso SP 97-2071, concedió la patente de invención referida a un polimorfo (dihidrato de Eprosartano) argumentando:

“La reivindicación 1 presentada en la solicitud SP-97-2071, pretende proteger la forma dihidratada de Eprosartano la misma que como tal no se encuentra descrita dentro del estado de la técnica, por tanto cumple con el requisito de novedad.

El solicitante en su comunicación de 5 de abril argumenta que el compuesto reivindicado en 1, en su forma de dihidrato presenta la ventaja de ser mas compacta en la forma de posología sólida, cuando se compara con la forma anhidra previamente preparada del compuesto...”

Por lo tanto, la propia Dirección ha aceptado patentes de polimorfos, por lo que la posición de ALAFAR bajo supuesto alguno puede aplicarse en forma general a todos los procedimientos que involucren patentes de esta naturaleza.

c) Cuestiones técnicas

Gracias al conocimiento moderno de la física y de la química, la cristalización se transformó una ciencia específica en la que los especialistas están involucrados.

De ser obvio, la persona experta en el arte podía elegir desde el comienzo un tipo de cristal único y una condición (habit) de cristal apropiado con el fin de obtener una forma fácil de manejar, estable, no electrostático a fin de incrementar la tasa de filtración.

De todas formas, debemos considerar que el nivel inventivo todavía es necesario con el fin de encontrar una **forma de cristal** apropiada que tuviera propiedades deseadas y un apropiado **proceso de cristalización**; la persona experta en el arte tiene que asegurar el manejo de la cristalización y la reproductibilidad del proceso de cristalización y de la forma cristalina.

Más aún, un manejo apropiado del proceso de cristalización es necesario para masterizar los pasos que siguen a la cristalización tales como: filtración, secado y manejo del producto final. El "*manejo apropiado del proceso de cristalización*" es parte del invento y del paso inventivo.

La cinética de la cristalización depende de numerosos parámetros:

- temperatura,
- solvente,
- poder de agitación,
- nivel de super saturación.

El nivel de super saturación debe ser determinado primero, **éste es específico para cada compuesto en cada solvente y éste no puede ser anticipado.**

Cuando se conoce los niveles de super saturación asociados con la forma de la curva de solubilidad en un solvente específico, la persona experta en el arte elegirá condiciones óptimas de procesamiento, con el fin de obtener un compuesto cristalino bien definido.

La existencia de formas polimórficas y la preparación de dichas forma no son obvias. Por ejemplo conociendo al **clopidogrel** como un compuesto cristalizado, una persona versada en la materia no puede anticipar la existencia de formas polimórficas, tampoco el número de formas polimórficas, ni el proceso de preparación de dichas formas.

Siguiendo el razonamiento de ALAFAR parece que ningún invento en química hubiera podido ser hecho nunca: cada elemento de la tabla Mendeleev es conocido y ha sido descrito: la única posibilidad sería *descubrir* un nuevo elemento y clasificarlo en la tabla, criterio que carece de fundamento.

Desde el punto de vista del derecho de patentes, es preciso hacer notar que cada polimorfo se considera un fármaco distinto, conforme se expresa en el siguiente extracto tomado de la página web:http://www.icmab.es/dciqes/lcdrx/lcdrx_esp/lineas_archivos/linea_g_main.htm que contiene un estudio acerca del polimorfismo elaborado por el grupo de investigación encabezado por el profesor E. Molins, en el que expresamente se manifiesta:

“Finalmente, hay que decir que también es aconsejable un estudio del polimorfismo de un producto previamente a registrarlo **ya que desde el punto de vista de las patentes cada polimorfo se considera un fármaco distinto.**”³. (resaltados fuera de texto)

Si fuera obvio, un químico podría escribir muchas estructuras químicas diferentes y podría anticipar su actividad, con lo cual, la protección de las invenciones por el régimen de las patentes perdería los alcances e importancia que tienen en el mundo entero.

La modificación de la condición (habit) cristalina no es fácil de obtener y no hay guías establecidas sobre cómo obtener dicha condición (habit) usando tal proceso.

Aún si los polimorfos pudiesen estar cubiertos por una primera patente, **no hay referencia al polimorfo en dicha patente y estos no están divulgados implícita o explícitamente.** Un nuevo polimorfo de un compuesto divulgado constituye una selección, que ciertamente involucra un esfuerzo creativo por lo que no existen limitaciones legales para que una solicitud cumpla con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

³ E. Molins tomado de la página web:http://www.icmab.es/dciqes/lcdrx/lcdrx_esp/lineas_archivos/linea_g_main.htm.

Es conocido que las propiedades físicas de diferentes formas cristalinas podrían ser diferentes, pero las variaciones de estas propiedades son impredecibles.

"El nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente."⁴.

Por ejemplo el chocolate a pesar de sus numerosas formas polimórficas, sólo una es comestible; si la barra de chocolate negro se transforma en una barra de color blanco (chocolate con partes blancas), en estos casos inclusive por razones de higiene y salud es preferible no consumir el producto. Esto puede probar que 2 formas polimorfas podría diferir de sus propiedades, por ejemplo las propiedades gustativas.

El polimorfismo impacta significativamente en la variabilidad y desarrollo de productos en la industria farmacéutica. Los polimorfos metaestables presentan una alta energía interna y suelen ser usados como estrategia para aumentar la velocidad de disolución y la BA de los PAF poco solubles. El Tribunal de Justicia de la Comunidad al respecto considera:

"Se reconoce que hay invento cuando se utilizan medios ya conocidos, pero combinados por primera vez en forma tal, que de su combinación deriva un resultado distinto del dado por cada uno de los medios, o por otras combinaciones conocidas... También existe la posibilidad de que el resultado sea conocido, pero se llegue a él a través de nuevos medios. El titular de una patente no tiene el derecho de evitar que un tercero obtenga el mismo resultado por medios distintos".
El determinar si existe un nuevo resultado, es la tarea más difícil del juzgador, ya que éste puede ser, como señala el autor

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 21-IP-2000.

antes citado, un mejor resultado que el conocido, siempre que exista un aporte que implique un adelanto "haciendo alguna contribución novedosa y útil, se considera que hay invento".⁵.
(resaltados fuera de texto)

En virtud de lo anterior es patentable toda forma polimórfica de una dada molécula, a pesar que no presenten significativos cambios en su efecto terapéutico, esto se debe principalmente a que son considerados, también, los beneficios que pueden obtenerse en el proceso de elaboración como por ejemplo mayor fluidez, compactibilidad, etc.

Debemos considerar que los inventos no aparecen de la nada, sino que necesitan de componentes que se encuentran dentro del estado de la técnica con el propósito de aportar a la solución técnica contenida en el producto o procedimiento, así lo establece el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina:

“...En efecto ninguna invención aparece de la nada; por el contrario, toda innovación requiere aplicar conocimientos y objetos ya creados o descubiertos por la humanidad los cuales constituirán la “materia prima” para desarrollar un nuevo producto o procedimiento.”⁶.

Además de utilizar elementos que constituyen la materia prima de la invención, el TJCA considera que es además permitida la utilización de procedimientos o métodos comunes o ya conocidos, sin que por este hecho esté afectado el nivel inventivo de una solicitud.

“El nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente.”⁷.

⁵ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, Proceso 26-IP-99.

⁶ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Proceso 21 IP-2000.

⁷ Ibid.