SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 12-185573- -00006-0000
Fecha: 2013-12-09 15:04:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 85

**Clarke, Mod**
COLOMBI

**P-3548**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: Expediente No. **12-185.573**
Solicitud de patente a nombre de **MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el 27 de junio de 2013 de la sociedad MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., domiciliada en Florida, Estados Unidos de América, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 10329 notificado por fijación en lista el 18 de junio de 2013 mediante el cual se nos comunica que la oposición presentada por Laboratorio Franco Colombiano LAFRANCOL S.A.S reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación, y teniendo en cuenta el memorial presentado el 27 de junio de 2013 mediante el cual se solicitó una prórroga de dos meses para dar respuesta al referido oficio, me permito manifestar:

**1.** Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio que ahora consta de 7 reivindicaciones y reemplaza completamente el capítulo presentado anteriormente. En el nuevo capítulo reivindicatorio se realizaron las siguientes modificaciones:

**1.1** Como primera medida, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 1 a 9, con el fin de expresar todo el capítulo reivindicatorio en términos de una composición farmacéutica.

**1.2** Adicionalmente, se modificó la antigua reivindicación independiente 10 (ahora la nueva reivindicación 1) con el fin de limitar la invención allí definida, restringiendo la presente invención a solo un inhibidor de la HMG CoA reductasa, específicamente atorvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables. Consecuentemente, la antigua reivindicación 11 fue eliminada del capítulo reivindicatorio.

**1.3** Así mismo, se eliminaron las antiguas reivindicaciones 13 a 16 con el fin de eliminar materia objeto no patentable en Colombia y definir la presente invención mediante sus características técnicas esenciales.

**1.4** Por último, es pertinente aclarar que se modificaron todas las reivindicaciones con el fin de eliminar los términos y expresiones que pueden ser considerados como ambiguos o imprecisos, lo cual permite comparar la presente invención con el estado de la técnica.

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia originalmente presentada en la solicitud en estudio y se proporcionan en aras de especificar el alcance de la presente invención.

En cuanto al número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene menos cláusulas que el originalmente presentado y en esencia es el mismo objeto pero más limitado.

## 2. PRETENSIONES DE LA OPOSICIÓN

Nos oponemos a la pretensión del escrito de oposición por cuanto, la invención presentada por el solicitante es una invención patentable a la luz de la Decisión 486 y cumple con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. En consecuencia, se debe otorgar el privilegio de patente de invención y expedir el título correspondiente.

Como primera medida, respetuosamente nos permitimos decir ante ese Despacho que consideramos que el opositor no acredita su legítimo interés para presentar la oposición que nos ocupa, ya que no presenta ninguna evidencia con la cual confirme que se encuentra en preparativos para comercializar o bien se encuentre comercializando las sustancias y composiciones farmacéuticas materia de la presente invención.

Como segundo aspecto, atentamente nos permitimos manifestar que del análisis de la oposición presentada por el laboratorio LAFRANCOL S.A.S no se desprende **NINGUN ARGUMENTO MOTIVADO Y FUNDAMENTADO** en contra de la materia objeto de la presente invención.

De hecho, el afirmar que la materia objeto de la presente invención no cumple con los requisitos de patentabilidad por el hecho de que sus componentes sean conocidos *per se* en el estado de la técnica, resulta ser irrelevante, dado que el opositor no manifiesta por qué han concluido que la invención carecería de los requisitos de patentabilidad.

En ese orden de ideas, es importante hacer énfasis sobre el hecho que la materia de la presente invención no versa sobre simples composiciones y formulaciones de inhibidores de la HMG CoA, es el caso que la invención pretende proteger **una composición farmacéutica que comprende una primera parte con una cantidad de un inhibidor de la xantina oxidasa, particularmente**

**FEBUXOSTAT o sus sales farmacéuticamente aceptables y una segunda parte que comprende un inhibidor de la HMG CoA reductasa, ahora restringido a ATORVASTATINA, o sus sales farmacéuticamente aceptables**, composición que da lugar a un PRODUCTO NUEVO, el cual tiene efectos diferentes respecto a los activos ya conocidos, es decir, se reivindica un **producto completamente nuevo**, el cual cumple con los requisitos de patentabilidad, y por lo tanto tendrá derecho a la obtención de un título patentario que le otorgue el beneficio de exclusividad.

Por lo tanto, se concluye que el opositor **NO APORTA NINGUN DOCUMENTO O PRUEBA QUE EVIDENCIE** la falta de actividad inventiva de la presente invención. Por lo tanto consideramos que dichas oposiciones son **infundadas**, incumpliendo con lo establecido por el artículo 42 de la Decisión 486 del Tribunal Andino.

En cuanto al nivel inventivo, atentamente nos permitimos manifestar que la presente invención incluye resultados experimentales en los que se muestra en forma ambigua el efecto de la composición farmacéutica reclamada en la nueva reivindicación 1, que comprende principalmente dos sustancias activas, febuxostat y atorvastatina.

En este sentido, nos permitimos llamar la atención de ese Despacho sobre los resultados obtenidos *in vivo* en modelo animal, los cuales están reportados en la tabla de la página 10 del capítulo descriptivo. Estos resultados corresponden a la disminución del nivel en plasma del colesterol en las ratas sujetas a tratamiento obtenidos en los experimentos con la composición farmacéutica de la presente invención y con medicamentos individuales.

Al analizar dichos resultados, es completamente evidente que la administración de febuxostat en forma individual en concentraciones de 1 mg/kg, 2,5 mg/kg ó 5 mg/kg es totalmente inefectiva ya que no presenta algún efecto detectable en los niveles de plasma del colesterol.

Por otra parte, se obtiene que la administración de un inhibidor de HMG CoA reductasa como atorvastatina en forma individual a una concentración de 2,5 mg/kg presenta una disminución del nivel en plasma del colesterol de 25 %, mientras que a concentraciones de 5 mg/kg y 10 mg/kg presenta una disminución de 80 %.

Sin embargo, la mezcla de una inefectiva cantidad de febuxostat, por ejemplo 5 mg/kg, con una cantidad de atorvastatin, 2,5 mg/kg (que en forma individual presenta una disminución de solo 25% en el nivel en plasma del colesterol), produce una inesperada disminución del nivel en plasma del colesterol de 80%.
Los anteriores resultados son una evidencia clara del **efecto sinérgico** de la mezcla de las dos sustancias. En el caso que las dos sustancias presentaran un efecto aditivo y no una interacción sinérgica, se hubiera obtenido una reducción

del nivel en plasma del colesterol de máximo 25%. Sin embargo, se observo una reducción de 80%.

Por lo tanto, es evidente que la combinación de las dos sustancias modifica las características y funciones de los sustancias en forma individual, de tal forma que no se puede considerar como una simple adición o yuxtaposición de dos sustancias independientes, sino que por el contrario, las sustancias fusionan su actividad para generar un principio activo novedoso a la luz del estado de la técnica.

Adicionalmente, es importante resaltar que la administración de menores cantidades de los dos medicamentos, como se indica mediante la presente invención, ofrece la ventaja adicional de la disminución de los efectos secundarios causados por dichos medicamentos.

En cuanto a los argumentos presentados por el opositor, es deseo del solicitante solicitar que se tengan en cuenta los siguientes argumentos que desvirtúan las afirmaciones del opositor indicando falta de novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

**2.1** El opositor afirma que "*las composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la xantina oxidas con uno un mas inhibidores de la HMG-CoA reductasa, donde dichos inhibidores pueden ser atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina, entre otros, son prácticas y eventos totalmente conocidos en la industria farmacéutica*". La objeción se basa principalmente en que las dos sustancias de la composición ya son conocidas como compuestos individuales. El opositor basa su argumento en el "Merck Index" y las patentes EP409281 y US5273995, que protegen dicho compuesto en forma individual.

A este respecto, es deseo del solicitante indicar a ese Despacho que el opositor no menciona a propósito el principio jurídico aceptado mundialmente, mediante el cual se establece que un documento del estado de la técnica puede afectar la novedad de una invención reivindicada en el caso que contenga todas las características técnicas reivindicadas en dicha invención.

En este sentido, volvemos sobre el particular del segundo párrafo del artículo 16 de la Decisión 486/00, en el que se establece: "*El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida*". La expresión "*por una descripción escrita...*" implica que **un solo documento** debe anticipar todas las características técnicas. Así, si una anterioridad anticipa solo una parte o un componente de la invención, dicho documento no afecta la novedad de dicha invención.

El opositor no ha mencionado en el documento de oposición alguna anterioridad que describa una composición que contiene dos principios activos como se describe en la nueva reivindicación 1, es decir febuxostat y atorvastatina.

El "Meck Index" citado por el opositor anticipa simplemente la existencia de atorvastatina, conocida como un medicamento antihiperlipoproteinémico, pero no describe la combinación de este con otros medicamentos. Adicionalmente, las patentes EP409281 y US5273995 describen la atorvastatina sin mencionar alguna combinación.

Por otra parte, los otros documentos de patente citados por el opositor (EP521471, US260440, EP33538 y US4444784) se refieren a diferentes principios activos, que a la luz de las modificaciones realizadas al capítulo reivindicatorio, no tienen relevancia en cuanto a la novedad de la presente invención.

En conclusión, el opositor no presenta algún documento que describa una composición que comprenda atorvastatina y febuxostat. Por lo tanto, se demuestra que la composición descrita en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes cumple a cabalidad el requisito de novedad.

**2.2** El opositor afirma que de acuerdo con la Decisión 486, la combinación de productos o moléculas previamente conocidas no se consideran como invención ya que no demuestra novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial.

Respecto a esta afirmación, es deseo del solicitante indicar que esta carece de significado, toda vez que el opositor no proporciona razones jurídicas soportadas por la Decisión 486/00.

El artículo 15 de la Decisión 486/00 menciona que no se consideran invenciones "*a) los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos; b) el todo o parte de seres vivos tal como se encuentran en la naturaleza (...) c) las obras literarias y artísticas o cualquier otra protegida por el derecho de autor; d) los planes, reglas y métodos (...) e) los programas de ordenadores o el soporte lógico (...) f) las formas de presentar información*". Se encuentra que dicho artículo no menciona que la combinación novedosa de sustancias conocidas sean consideradas como no invenciones.

El artículo 20 de la Decisión 486/00 menciona que no son patentables "*a) las invenciones cuya explotación comercial en el territorio del País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moral (...) b) las invenciones cuya explotación comercial en el País Miembro respectivo deba impedirse necesariamente para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales, o para preservar los vegetales o el medio ambiente (...) c) las plantas, los animales y los procedimientos esencialmente biológicos (...) d) los métodos terapéuticos o quirúrgicos para el tratamiento humano o animal (...) e) Los productos o procedimientos ya patentados...*". Según dicho artículo la combinación novedosa de sustancias conocidas no es considerada como no invenciones. Adicionalmente, teniendo en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio , en el que se eliminaron las antiguas reivindicaciones 1 a 9 y 13 a 16, las nuevas reivindicaciones 1 a 7 que describen una composición farmacéutica con dos principios activos son representan materia objeto no patentable en Colombia.

Adicionalmente, el artículo 21 indica que "*Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial*". Las disposiciones de este artículo no son relevantes en la evaluación de la patentabilidad de la composición descrita en la reivindicación 1, ya que no hay ningún documento anterior que describa una composición farmacéutica que contiene como principio activo la mezcla de los agentes activos febuxostat y atorvastatina. Así, la materia objeto comprendida en la reivindicación 1 no se puede considerar un producto o procedimiento patentado comprendido en el estado de la técnica.

**2.3** El opositor indica en el documento de oposición que "*El efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un "descubrimiento" y no una "invención", dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos. Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio*". Así, según el opositor, el nivel inventivo de la composición reclamada se afecta por los documentos WO2005/027887 y WO2007044910, los cuales han sido previamente citados en el Reporte Internacional de Búsqueda.

Al realizar un análisis detallado del documento WO2005/027887 se encuentra que en este se describe una terapia de combinación para el tratamiento y/o prevención de enfermedad coronaria que comprende administrar oxypurinol, conocido como un agente reductor de ácido úrico, y un agente capaz de mejorar la no biodisponibilidad que es capaz de reducir los niveles en plasma de colesterol.

La diferencia entre la invención descrita en el documento WO2005/027887 y la presente invención como se describe en la reivindicación 1 consiste en que dicho documento describe una terapia de combinación con dos medicamentos separados, sin describir una composición que contiene dos medicamentos como en la presente invención. Adicionalmente, la composición descrita en la reivindicación 1 de la presente solicitud difiere de la anterioridad, toda vez que dicha anterioridad usa oxypurinol en lugar de febuxostat, y además no utiliza la atorvastatina.

El efecto técnico logrado mediante la combinación de febuxostat y atorvastatina consiste en lograr un efecto sinérgico en el tratamiento de hipercolesterolemia como enfermedad individual o en presencia de otras enfermedades como hiperuricemia y/o hiperglucemia en el contexto del síndrome metabólico.
En este sentido, es deseo del solicitante llamar nuevamente la atención de ese Despacho a los resultados obtenidos *in vivo* en modelo animal presentados en el capítulo descriptivo, los cuales muestran la disminución del nivel en plasma del

colesterol en las ratas sujetas a tratamiento obtenidos en los experimentos con la composición farmacéutica de la presente invención y con los medicamentos individuales. Como se ha explicado previamente en el presente memorial, la combinación de los dos medicamentos, febuxostat y atorvastatina, presenta un efecto sinérgico *in vivo* que indiscutiblemente demuestra el nivel inventivo de la presente invención.

Por otro lado, al realizar un análisis detallado del documento WO2007044910, se encuentra que en este de describen composiciones que contienen un inhibidor de xantina oxidasa seleccionado de alopurinol y oxipurinol con un compuesto generador de óxido nítrico. Así, es claro para una persona del oficio medianamente versada en la materia que la supuesta anterioridad no menciona ni sugiere una composición que comprende febuxostat y atorvastatina y mucho menos un efecto sinérgico logrado a través de la combinación de los medicamentos en el tratamiento de hipercolesterolemia.

**2.4** El opositor indica, sin presentar un argumento que justifique dicha afirmación, que la invención reclamada habría resultado obvia a la luz de las enseñanzas descritas en WO2005/027887, WO2007044910, Daskalopoulou y otros (2005), Sorbera y otros (2001), EP0247633 y Lee SJ y otros (2006).

A este respecto, es deseo del solicitante aclarar que ni Daskalopoulou y otros (2005) ni Sorbera y otros (2001), ambos documentos citados en el Reporte Internacional de Búsqueda, mencionan o sugieren que efectos terapéuticos mejorados se logren al usar la composición farmacéutica de febuxostat y atorvastatina. En otras palabras, una persona del oficio medianamente versada en la materia no podría a partir de las enseñanzas descritas en dichos documentos tener la motivación de producir una composición farmacéutica que contiene los dos principios activos de la presente invención.

Con referencia al documento EP0247633 y el artículo científico de Lee SJ y otros (2006), mi solicitante indica que estas anterioridades se refieren únicamente a la atorvastatina y su actividad en el tratamiento de hiperuricemia.

Por lo tanto, teniendo en cuenta los anteriores argumentos y los argumentos presentados en el numeral 2.3 del presente memorial, ninguno de los documentos citados por el examinador o la combinación de estos daría la información suficiente a una persona del oficio medianamente versada en la técnica para llegar a la composición farmacéutica reclamada en la presente solicitud. Así, la presente invención claramente tiene un alto nivel inventivo.

**2.5** El opositor se refiere en el documento de oposición a la publicación del Dr. Carlos Correa titulada "Pautas para el examen de patentes farmacéuticas, CEIDIE)" que incluye opiniones muy personales acerca de la patentabilidad en el campo farmacéutico. Copia de dicha publicación se presenta como anexo al presente memorial.

Correa indica que el logro de un efecto sinérgico nuevo no debe ser considerado como una invención, sino como un descubrimiento, teniendo en cuenta que los efectos sinérgicos ocurren en el organismo humano y esto se puede descubrir a través de ensayos clínicos realizados por una persona del oficio.

Por otro lado, Correa afirma que obtener un efecto sinérgico, aunque sea capaz de reducir efectos secundarios, no debe ser considerado como inventivo ya que pertenece a la práctica normal en la industria farmacéutica.

Al realizar un análisis detallado de esta publicación se puede ver que Correa es un profesor de la Universidad de Buenos Aires, Argentina, perteneciente a la tradición argentina (ver cubierta).

En este sentido, es deseo del solicitante indicar que, aunque dicha publicación está dirigida al público internacional, la comparación de algunas afirmaciones incluidas en la publicación con la legislación argentina (de mayo de 2013) relacionada con el análisis de patentabilidad de solicitudes de patente, revela claramente que los comentarios de Correa se encuentran influenciados por la legislación de patentes argentina y sus directrices de evaluación, la cual es conocida como una de las más severas en Latinoamérica.

El examinador responsable de la evaluación de la presente solicitud, puede descargar el texto completo de las directrices para el examen de los requisitos de patentabilidad en Argentina en la siguiente dirección electrónica: http://www.inpi.gov.ar/pdf/Directrices2013.pdf.

Para dar un ejemplo y como el examinador podrá notar al comparar la publicación de Correa y la legislación argentina, las observaciones propuestas por Correa en relación con formulaciones y composiciones (sección 2.1), combinaciones (sección 2.2), dosificación/dosis (sección 2.3), son idénticas a lo afirmado en el Anexo IV *"Pautas para el Examen de Patentabilidad de las Solicitudes de Patentes sobre Invenciones Quimico-farmaceuticas"*, (ver página 189, Anexo IV sección 4, párrafos (ix), (x) y (xi)).

Se encuentra que la Decisión 486/00 de los países de la Comunidad Andina no proporciona limitaciones a patentabilidad tan estrictas como la legislación de patentes argentina. Por esta razón, sería razonable esperar que el examinador de la presente solicitud en Colombia no tome en cuenta las recomendaciones del Correa presentadas en su publicación, ya que estas están claramente orientadas a la legislación de patentes argentina y no aplicarían al considerar las directrices incluidas en la Decisión 486/00 que rige nuestra actual práctica legal en patentes.

En todo caso, es deseo del solicitante indicar que el párrafo del Correa reportado por el opositor ha sido extraído en forma artificial del contexto de todo el documento con el fin de distorsionar la opinión del autor de la publicación.

De hecho, en las recomendaciones presentadas en la sección 2.2 (combinaciones) en la página 8 de dicha publicación, Correa no excluye *a priori* la patentabilidad o falta de nivel inventivo de las combinaciones de medicamentos previamente conocidos en el estado de la técnica, cuando una combinación proporciona un efecto sinérgico. Correa afirma que cuando la patentabilidad de una mezcla de medicamentos se base en un efecto sinérgico inesperado, el efecto debe ser demostrado con ensayos incluidos en el capítulo descriptivo. El texto completo se indica: "*Recomendación: Las combinaciones de principios activos conocidos se deben considerar carentes de actividad inventiva.* ***No obstante, si un nuevo efecto sinérgico no obvio se considera como base para la patentabilidad, éste deberá quedar adecuadamente demostrado mediante pruebas biológicas, y divulgado de manera apropiada en la memoria descriptiva de la patente***".

Este requerimiento indicado por el Correa se cumple totalmente en la presente solicitud ya que en el capítulo descriptivo se muestran datos experimentales y resultados que demuestran el efecto sinérgico logrado por la combinación de febuxostat y atorvastatina.

Sin embargo, contrario a la opinión de Correa, indicando que un efecto sinérgico debería ser considerado en forma *a priori* como un concepto no inventivo, es bien conocido por el experto en el campo farmacéutico que un efecto sinérgico no es predecible, ya que la combinación de dos medicamentos puede dar lugar a una simple adición de los efectos o incluso a un contraproducente resultado mostrando disminución del efecto final.

Por esta razón, el logro de un efecto sinérgico es reconocido mundialmente como un concepto con alto nivel inventivo. Esta afirmación es confirmada en la publicación de Tamm "Practical Considerations for Using Evidence of Unexpected Synergistic Results in Patent Prosecution", donde se reporta que los efectos sinérgicos justifican la actividad inventiva de una materia reclamada, siendo estos demostrados experimentalmente en el capítulo descriptivo de una solicitud. Anexo de dicha publicación se presenta como anexo al presente memorial.

Finalmente, la afirmación de Correa indicando que un efecto sinérgico es una descubrimiento en lugar de una invención, es deseo del solicitante indicar que se encuentra de acuerdo con dicha afirmación.

Sin embargo, el solicitante considera que el punto de vista de Correa no tiene en cuenta un aspecto decisivo: la materia objeto de una reivindicación en el campo farmacéutico, como la materia reclamada en la reivindicación 1 de la presente solicitud, **no es el efecto sinérgico sino la composición farmacéutica novedosa que comprende distintas sustancias**. Una composición de sustancias no puede ser considerada como un descubrimiento, ya que es una invención. En otras palabras, la reivindicación 1 de la presente solicitud intenta proteger una composición en particular, lo cual es una invención, y no se busca

9

proteger el efecto sinérgico que es solo un resultado obtenido mediante la composición reclamada.

El nivel inventivo presentado en la presente invención se basa por supuesto en el descubrimiento de que la composición reclamada presenta un efecto sinérgico inesperado. Sin embargo, todas las invenciones se basan en descubrimientos impredecibles.

Adicionalmente, la nueva reivindicación 7 busca protección de un método para preparar la composición de la reivindicación 1 y debe ser considerada como novedosa e inventiva ya que el método proporciona un producto con novedad y nivel inventivo.

Así las cosas, es claro que la presente invención cumple a cabalidad con los requisitos de novedad, altura inventiva y aplicabilidad industrial sobre los argumentos indicados por el Laboratorios LAFRANCOL S.A.S

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: *"habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares"* y *"(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso"*, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,

**SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**
C.C. 22.468.787 de Barranquilla
T.P. 147463 del CSJ
notificaciones@clarkemodet.com.co

10

# ANEXOS

- Correa C. PAUTAS PARA EL EXAMEN DE PATENTES FARMACEUTICAS. Universidad de Buenos Aires, Marzo 2008.
- Tamm K. PRACTICAL CONSIDERATIONS FOR USING EVIDENCE OF UNEXPECTED SYNERGISTIC RESULTS IN PATENT PROSECUTION.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para uso en un tratamiento terapéutico humano o veterinario la cual comprende, como principio activo, una mezcla de:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas;

b) el inhibidor de la HMG CoA reductasa atorvastatina o sus sales farmacéuticamente aceptables, y

uno o más excipientes y/o aditivos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho inhibidor de la HMG CoA reductasa es atorvastatina de calcio.

3. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 o 2caracterizada porque el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat está en una cantidad comprendida entre 10-200 mg por dosis unitaria.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, caracterizada porque el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat está en una cantidad comprendida entre 25-100 mg por dosis unitaria.

5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en caracterizada porque atorvastatina está en una cantidad comprendida entre 1,0-100 mg por dosis unitaria.

6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5, caracterizada porque atorvastatina está en una cantidad comprendida entre 10-40 mg por dosis unitaria.

7. Método para la preparación de la composición según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, la mezcla activa comprende:

a) el inhibidor de la xantina oxidasa febuxostat o sus sales farmacéuticamente aceptables o sus formas polimórficas; e

b) uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa pertenecientes a la clase de las estatinas o sus sales farmacéuticamente aceptables

se formula en unidades de dosis apropiadas con uno o más excipientes y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Marzo 2008 | WHO - ICTSD - UNCTAD

DOCUMENTO DE TRABAJO

# Pautas para el examen de patentes farmacéuticas

## Una perspectiva desde la Salud Pública

Por Carlos Correa
Universidad de Buenos Aires








CEIDIE

14

Marzo 2008 | WHO - ICTSD - UNCTAD

Traducción autorizada del documento de trabajo:

# Guidelines for the examination of pharmaceuticals patents: Developing a public health perspective

Por **Carlos Correa**
Universidad de Buenos Aires

ICTSD
International Centre for Trade and Sustainable Development

15

**Published by:**

**International Centre for Trade and Sustainable Development (ICTSD)**
International Enviroment House 2
7 Chemin de Balexert, 1219 Geneva, Switzerland

**Word Health Organization (WHO)**
20 Evenue Appia
Ch - 1211 Geneva 27

**United Nations Conference on Trade and Development (UNCTAD)**
Palais des Nations
8- 14 avenue de la Paix, 1211 Geneva, Switzerland

---

**Reconocimientos :**

Esta investigación fue realizada por Carlos Correa, Universidad de Buenos Aires. El estudio fue concebido originalmente por la Organización Mundial de la Salud (WHO), y el Centro Internacional de Comercio y Desarrollo Sustentable (ICTSD), quienes conjuntamente se unieron para respaldar el desarrollo del estudio.

Este Documento de Trabajo es co patrocinado por ICTSD, UNCTAD y WHO.

La investigación y preparación de este estudio fue complementado con el destacado aporte de un grupo de personas cuyos comentarios, sugerencias y colaboración general hizo posible alcanzar el objetivo. Sus comentarios fueron realizados en numerosas consultas técnicas organizadas por ICTSD, UNCTAD y WHO.

Este Estudio ha sido producido con el apoyo financiero del Ministerio de Relaciones Exteriores - Dirección para la Cooperación y el Desarrollo Internacional de Francia; el Departamento para el Desarrollo Internacional del Reino Unido (DFID); y la Fundación Rockefeller.

El CEIDIE (Centro de Estudios Interdisciplinarios de Derecho Industrial y Económico), recibe comentarios y opiniones sobre este documento en: ceidie@derecho.uba.ar

---

ICTSD, UNCTAD y WHO reciben comentarios y opiniones sobre este documento.
Ellos pueden ser remitidos a: dvivas@ictsd.ch
Indicar: ICTSD, WHO, UNCTAD (2006) *Guidelines for the examination of pharmaceutical patents: developing a public health perspective - A Working Paper.*

Copyright ICTSD, UNCTAD and WHO, 2006. Los lectores podrán reproducirse este material para educación, fines no comerciales, indicando la fuente.

Los puntos de vista expresados en esta publicación corresponden al autor y no reflejan necesariamente la opinión del ICTSD, UNCTAD, WHO o las instituciones financiadoras. El autor es el único responsable del texto final.

Puede obtener una versión electrónica de este documento de trabajo en inglés en: www.iprsonline.org

ISNN 1684-9825

ACERCA DEL PRESENTE DOCUMENTO DE TRABAJO

Este estudio se presenta a manera de documento de trabajo con el propósito de facilitar un mayor nivel de entendimiento, consultas y aportes de ideas. Su intención es contribuir a mejorar la transparencia y eficiencia en el proceso de evaluación de patentes de las invenciones farmacéuticas, en particular, en los países en desarrollo. Propone un conjunto de pautas generales para la evaluación de algunas de las modalidades habituales de las reivindicaciones de patentes farmacéuticas, y sugiere elementos para el desarrollo de directrices sensibles a los intereses de la salud pública para la evaluación y revisión de dichas patentes a nivel nacional. Analiza las prácticas de algunas oficinas de patentes y sugiere algunos mecanismos que se pueden adoptar para incorporar perspectivas de salud pública en los procedimientos de concesión de patentes farmacéuticas.

El presente documento es el resultado de una serie de consultas técnicas y seminarios en curso organizados por el ICTSD (Centro Internacional para el Comercio y el Desarrollo Sostenible), la UNCTAD (Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo) y la OMS (Organización Mundial de la Salud). Las consultas realizadas incluyeron las siguientes:

1. Consulta técnica, auspiciada conjuntamente por el ICTSD, la UNCTAD y la OMS, del 14 de Septiembre de 2006 en Ginebra. Participaron de esta consulta Andre Escher, de la Oficina de Patentes de Suiza; Caroline Ngome Eneme, South Centre; Cecilia Oh, OMS; Christophe Spenneman, UNCTAD; David Vivas, ICTSD; Gaule Patrick, Presidente de Economics and Management of Innovation Ecole Polytechnique; Germán Velasquez, OMS; Hans Bartels, OMPI; Jayashree Watal, OMC; Johanna Von Braun, ICTSD; Kiyoshi Adachi, UNCTAD; Milani Barbara, OMS; Octavio Espinosa, OMPI; Pascale Boulet, MSF; Preeti Ramdasi, ICTSD; Ricardo Melendez-Ortiz, ICTSD; Roya Ghafele, OMPI; Sangeeta Shashikant, TWN; Sisule Musungu, South Centre; Tony Taubman, OMPI; y Yuvan Beejadhur, UNCTAD.

2. Consulta técnica, organizada por la Food and Drug Administration (FDA) de Tailandia, en cooperación con la OMS, en Octubre de 2005 (de la que participaron representantes de entes reguladores farmacéuticos y oficinas de patentes de China, Indonesia, Malasia y Tailandia): Durante el evento, presentaron sus comentarios Suradet Atsawintarangkun, Departamento de la Propiedad Intelectual de Tailandia; Achara Eksaengsri, Organización Farmacéutica del Gobierno, Tailandia; Narumol Dachanantawitaya, Departamento de la Propiedad Intelectual de Tailandia; Jade Dovadanik, Facultad de Derecho, Siam University, Tailandia; Farsai Chanjaruporn, FDA, Tailandia; Suchart Chongpraesert, FDA, Tailandia; Muhammad Farid Wong, Ministerio de Salud de Malasia; Sasitorn Kittivoravikul, Thai Manufacturers Association; Nilsuwan Leelararamee, Thai Manufacturers Association; Jiraporn Limpananont, Facultad de Ciencia Farmacéutica, Chulalongkorn University, Tailandia; Cecilia Oh, OMS, Ginebra; Linda Sitanggang, FDA Indonesia; Yuwadee Patanawong, FDA, Tailandia; Werawan Tangkeo, FDA, Tailandia; Karin Timmermans, Oficina Regional de la OMS, Región del Sudeste Asiático; Frida Tri Hadiati, FDA, Indonesia; Vinit Utsavakitviree, FDA, Tailandia, Germán Velásquez, OMS, Ginebra; Krisantha Weerasuriya, OMS, Oficina Regional de la OMS, Región del Sudeste Asiático; Farid Wong Abdullah, Ministerio de Salud de Malasia; Wen Xikai, Oficina Estatal de la Propiedad Intelectual, China.

3. Proceso de revisión llevado a cabo en Junio de 2006, en el cual se solicitó a expertos en materia de salud pública y patentes de Australia, el Reino Unido y la OMS suministrar comentarios e ideas escritas sobre las pautas preliminares. Dicho proceso de revisión se vio beneficiado de los comentarios efectuados por Tahir Amin, Abogado de la Suprema Corte de Inglaterra y Gales, Reino Unido; Trevor Cook - ex Oficina de Patentes del RU; y Susan Walters, ex FDA de Australia.

4. Consultas de expertos, organizada por la OMS en Julio de 2006, con representantes de las Oficinas

de Patentes de Argentina, Paraguay y Brasil. Este evento contó con los comentarios de Mabel Berardoni, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, Argentina; Fabián Biali, consultor, Argentina; Mónica Caetano, ANVISA, Brasil; José Cardillo, INPI, Argentina; Nora Donato, ANMAT, Argentina; Blanca García, MIC, Paraguay; Mirta Levis, CILFA, Argentina; Luis Carlos Lima, ANVISA, Brasil; Lilian Martínez, Ministerio de Industria y Comercio, Dirección de la Propiedad Intelectual, Paraguay; Graciela Moltrasio, Facultad de Farmacia y Bioquímica de la UBA, Argentina; Susana Piatti, consultora de patentes, Argentina; Ana Paula Juca, ANVISA, Brasil; Alejandra Stoykowsky, INPI, Argentina; Juliana Vallini, ANVISA, Brasil; Germán Velásquez, OMS.

En la actualidad, este estudio se encuentra bajo un proceso de revisión. Si usted desea suministrar comentarios o ideas para este documento de trabajo, sírvase enviarlos a la siguiente dirección de e-mail: dvivas@ictsd.ch.

# ÍNDICE

PRÓLOGO vii

INTRODUCCIÓN 1

1. DEFINICIÓN DE LOS ESTÁNDARES DE PATENTABILIDAD Y DIVULGACIÓN DE DATOS 3

2. TÍPICAS REIVINDICACIONES DE INVENCIONES FARMACÉUTICAS 6

2.1. Formulaciones y composiciones 6
2.2. Combinaciones 8
2.3. Dosificación/dosis 8
2.4. Sales, éteres y ésteres 9
2.5. Polimorfos 10
2.6. Reivindicaciones de Markush 12
2.7. Patentes de Selección 14
2.8. Procedimientos análogos 16
2.9. Enantiómeros 16
2.10. Metabolitos Activos y prodrogas 18
2.11. Métodos de tratamiento 19
2.12. Reivindicaciones de uso, con inclusión de segundas indicaciones 21

3. MECANISMOS PARA MEJORAR EL EXAMEN DE PATENTES FARMACÉUTICAS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA SALUD PÚBLICA 24

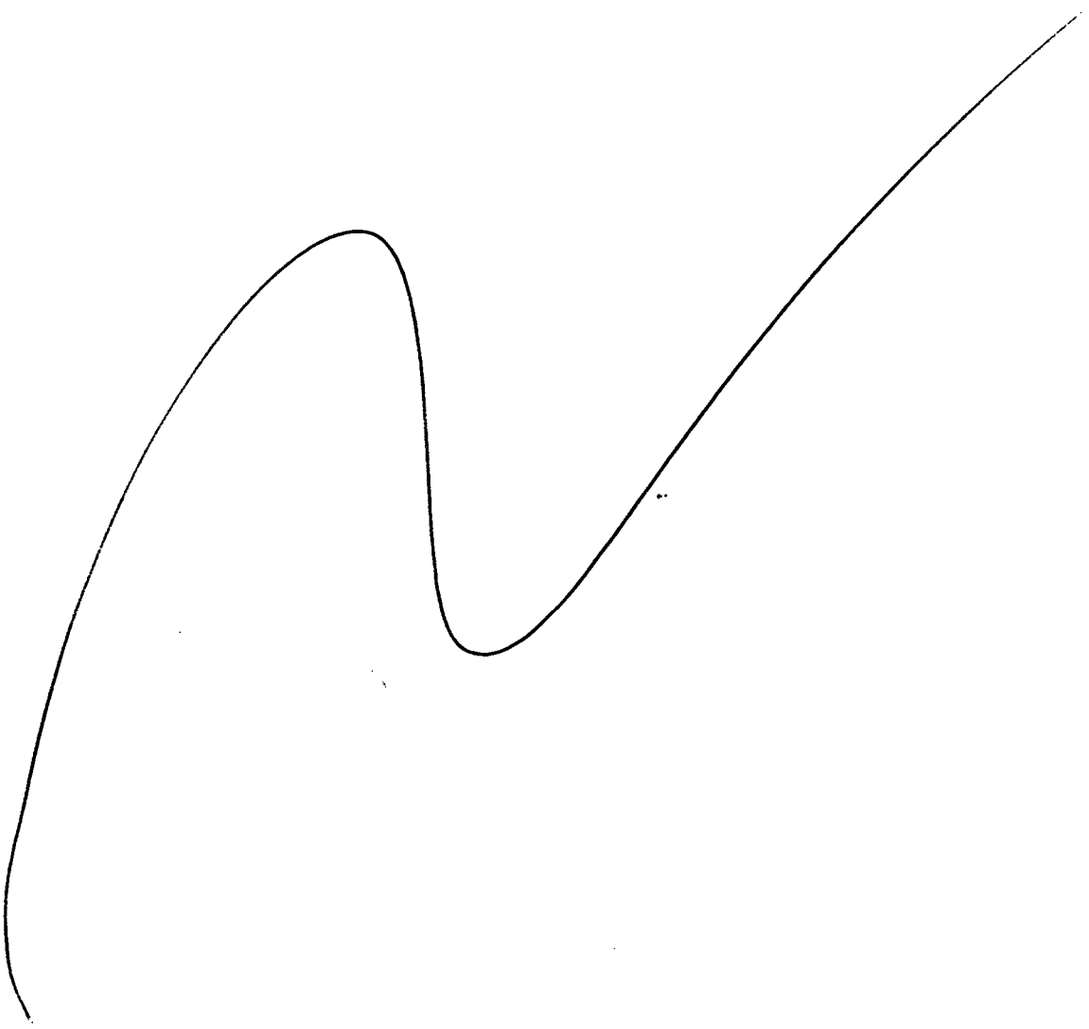
3.1. Oposición previa y posterior al otorgamiento 24
3.2. Normas y procedimientos para el examen 25

CONCLUSIONES 26

NOTAS 27

ANEXO 34

REFERENCIAS 55



PRÓLOGO

Con la creación de la Organización Mundial del Comercio -OMC-, en 1994, se estableció el tratado más completo que haya existido hasta el momento en materia de derechos de propiedad intelectual: el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio ("ADPIC"). Dicho Acuerdo vincula, por primera vez, los temas de propiedad intelectual y comercio, y ofrece un mecanismo multilateral para la solución de diferencias entre países. El Acuerdo sobre los ADPIC exige a todos los países miembros de la OMC que incorporen, en sus leyes, los estándares mínimos universales para casi todos los derechos de este campo, como los de propiedad intelectual, patentes y marcas de fábrica y de comercio[1]. Asimismo, el Acuerdo ha limitado sustancialmente la libertad de los países para diseñar e implementar sus propios sistemas de propiedad intelectual. En virtud de este acuerdo, todos los miembros de la OMC están ahora obligados a otorgar protección de patentes por un período de, como mínimo, 20 años, sobre cualquier invención de un producto o procedimiento farmacéutico que cumpla con los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial (utilidad). Esta obligación no existía bajo los convenios internacionales anteriores, dado que ninguno de ellos especificaba estándares mínimos para los derechos de propiedad intelectual. Antes de la negociación del Acuerdo sobre los ADPIC, más de 50 países no brindaban protección de patentes para los productos farmacéuticos, muchos otorgaban patentes de procedimiento, y no de producto, en muchos países, la duración de la patente era muy inferior a los 20 años[2].

En la actualidad, es de conocimiento general que el presente régimen de protección de patentes, "globalizado" por el Acuerdo sobre los ADPIC, tiene un impacto significativo sobre el sector farmacéutico. También se ha observado que los estándares que se especifican en el Acuerdo sobre los ADPIC no son necesariamente adecuados para los países que luchan para satisfacer sus necesidades de desarrollo y salud. En línea con esto, en su informe del año 2002, la Comisión sobre Derechos de Propiedad Intelectual del Reino Unido (CIPR) advirtió que los países deben "garantizar que sus sistemas de protección de PI, en vez de actuar en contra de las políticas de salud pública, sean consistentes con las mismas y les presten apoyo"[3].

Una patente es un derecho que otorgan las autoridades públicas, que confiere un monopolio temporario para la explotación de una invención a la persona que revela tal invención, la describe de manera clara y detallada y reclama el monopolio. Los criterios para la patentabilidad exigen que un producto o un procedimiento de fabricación cumpla con las condiciones de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial (utilidad).

El mundo nunca había tenido a su disposición un arsenal de tratamientos tan masivo para combatir las enfermedades que afligen a la humanidad. Al mismo tiempo, mucha gente muere por no contar con ciertos medicamentos y/o vacunas. Esto es real no sólo en el caso de enfermedades emergentes, sino para la grave amenaza que impone la creciente resistencia a medicamentos que se utilizan para combatir enfermedades comunes que resultan letales como el SIDA, la malaria, la tuberculosis, la meningitis bacteriana y la neumonía.

Para desarrollar nuevos medicamentos, se deberán implementar mecanismos que promuevan la innovación y el desarrollo de nuevos productos y asegurar, al mismo tiempo, que los pacientes accedan fácilmente a los frutos de tal investigación.

La creciente preocupación sobre la manera en que los acuerdos de comercio internacional, sobre todo el Acuerdo sobre los ADPIC de la OMC, pueden limitar el acceso a los medicamentos, originó la adopción de la Declaración Ministerial de la Doha sobre el Acuerdo sobre los ADPIC y Salud Pública. La Declaración marcó un hito importante en el debate sobre los derechos de propiedad intelectual y ac-

ceso a medicamentos al afirmar que la interpretación e implementación del Acuerdo sobre los ADPIC debe amparar los derechos de los países para adoptar medidas que protejan la salud pública y promuevan el acceso a los medicamentos. En este sentido, la Declaración consagra los principios que la OMS ha defendido y fomentado de manera pública, concretamente, la reafirmación del derecho de los Miembros de la OMC de ejercer plenamente las disposiciones de salvaguarda del Acuerdo sobre los APDIC para proteger la salud pública y promover el acceso a los medicamentos. Una importante flexibilidad en este sentido es el derecho de los Países Miembros de la OMC para definir los criterios de patentabilidad, como indica el Acuerdo sobre los ADPIC, de acuerdo con sus respectivas prioridades nacionales. Esta puede ser una importante herramienta para la promoción de productos farmacéuticos genuinamente nuevos e inventivos.

Comúnmente, se cree que las patentes se otorgan para proteger medicamentos nuevos, pero, mientras que el número de patentes que se conceden por año para proteger productos farmacéuticos genuinamente nuevos es pequeño y decreciente, se otorgan miles de patentes a invenciones relacionadas con el área farmacéutica. Un gran número de patentes protegen modificaciones menores de medicamentos ya existentes[4]. De acuerdo con un informe del National Institute for Health Care Management de los Estados Unidos, durante el período de 12 años entre 1989 y 2000, sólo 153 (15%) del total de drogas nuevas aprobadas correspondieron a medicamentos que ofrecieron una mejora clínica importante[5].

La naturaleza acumulativa de las innovaciones, causada por los bajos estándares de patentabilidad y la debilidad de los procedimientos patentarios, repercute significativamente sobre el sistema de patentes, con lo cual se limita la difusión de las innovaciones que el sistema intenta promover y se reduce el acceso a medicamentos vitales. "Las patentes sobre principios científicos amplios son usualmente desfavorables ya que, en las propias palabras de la Corte Suprema de los Estados Unidos, pueden conferir el poder de obstruir áreas completas de desarrollo científico, sin compensar con beneficios al pueblo[6]".

Las pautas que contiene este documento tienen el propósito de ayudar a mejorar la transparencia y eficiencia del sistema patentario de productos farmacéuticos, en particular, en los países en vías de desarrollo. Estos países deben prestar mayor atención a la manera en que se evalúan y otorgan las patentes, para evitar los efectos negativos que derivan de la concesión de patentes sobre desarrollos que carecen de actividad inventiva.

El presente documento de trabajo se debe entender en el contexto de dos temas fundamentales:
1. La accesibilidad de los medicamentos a la población mundial como elemento clave de la política de salud pública; y
2. La innovación como requisito previo esencial para la existencia de medicamentos.

Con respecto a estos dos temas, debemos ver cómo administrar el sistema de patentes para productos farmacéuticos y, más específicamente, el "sistema de patentes fortalecido" que surge del Acuerdo sobre los ADPIC y otros acuerdos actuales de comercio bilateral. Las patentes son un contrato social entre el titular de la patente y la sociedad; es por esto que es necesario explorar, identificar, e implementar mecanismos para mejorar el funcionamiento y la transparencia del sistema patentario en beneficio de la salud pública.

Para desarrollar un marco legal y normativo para la protección por patentes de productos farmacéuticos que garantice un equilibrio entre los intereses de los titulares de las patentes y los usuarios de tecnología (como lo exigen los Artículos 7 y 8 del Acuerdo sobre los ADPIC), se deben analizar y considerar cuidadosamente varios temas a nivel nacional. Estas Pautas constituyen una contribución para esta importante tarea.

# PAUTAS PARA EL EXAMEN Y OTORGAMIENTO DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES FARMACÉUTICAS (DOCUMENTO DE TRABAJO)

## INTRODUCCIÓN

El sector farmacéutico es un usuario de fundamental importancia dentro del sistema de patentes. Mientras que, cada año, sólo un número pequeño -y decreciente- de entidades químicas nuevas obtiene su aprobación, miles de solicitudes se presentan para proteger variantes de productos existentes, procedimientos de manufactura o, cuando se permiten, segundas indicaciones de productos farmacéuticos conocidos.

Dado que las patentes confieren derechos exclusivos sobre la producción, venta y uso de la materia patentada, se pueden utilizar para limitar la competencia y fijar precios más elevados que los que existirían, de contarse con productos competitivos. Este es el verdadero propósito del sistema de patentes, cuya existencia usualmente se justifica como necesaria para incentivar las inversiones en el desarrollo de nuevos productos y procedimientos.[7]

Dados los efectos de fondo que las patentes pueden surtir sobre la competencia y, por consiguiente, sobre los precios de las medicinas, los criterios que se aplican para examinar y otorgar patentes farmacéuticas resultan de extrema importancia para las políticas de salud pública, y no son sólo un tema de interés para la política industrial y de patentes. Los responsables de diseñar políticas en el área de la salud pública y, también, los encargados de examinar patentes, deben tener en cuenta que las decisiones relativas al otorgamiento de una patente (que, por lo general, se presume válida salvo que se pruebe lo contrario), pueden afectar, de manera directa, la salud y las vidas de los habitantes del país en el que la patente se concede y observa.

El propósito de este documento es brindar una serie de pautas generales para la evaluación de algunos de los tipos comunes de reivindicaciones de patentes farmacéuticas. Responde a la creciente inquietud emergente en diferentes círculos[8] sobre la proliferación de patentes que protegen variantes menores, y en algunos casos obvias, de medicamentos o procesos existentes (por ejemplo, cambios en la formulación de la droga, sales, ésteres, éteres, isómeros, polimorfos de moléculas existentes, combinaciones de una droga conocida con otras drogas conocidas), mientras que el número de entidades químicas nuevas de uso farmacéutico es pequeño y decreciente[9]. Si bien dichas patentes pueden ser débiles o, si se las somete a un estricto escrutinio, inválidas, en muchos casos se las puede utilizar para evitar la competencia genérica y reducir, de tal manera, el acceso a los medicamentos.

Si bien estas pautas reconocen la importancia de las innovaciones farmacéuticas subsiguientes en ciertos casos[10], su objetivo es ampliar la capacidad de las oficinas de patentes, de las autoridades reguladoras de medicamentos y de salud pública, como también de la sociedad civil, para evaluar y adoptar las medidas necesarias, acordes a su legislación nacional, para proteger la salud pública en aquellos casos en que las solicitudes u otorgamientos de patentes cubren una materia que no merece la recompensa monopólica que otorga una patente. Este documento tiene el propósito de brindar apoyo a las oficinas de patentes nacionales, destacando las áreas en las que frecuentemente se han tomado malas decisiones, incluso en países importantes desde el punto de vista económico. La complejidad y el costo de revertir malas decisiones, por lo general, genera barreras insuperables para los perjudicados. Por consiguiente, estas pautas pretenden contribuir con un análisis razonable de las patentes farmacéuticas, sobre la base de una aplicación racional de los estándares de patentabilidad.

En primer lugar, el documento realiza un breve análisis de las posibilidades que el Acuerdo sobre los ADPIC otorga a los países miembros de la OMC para determinar los estándares bajo los cuales se evalúa la novedad y el paso inventivo de las invenciones reivindicadas. En segundo lugar, brinda

ejemplos de diferentes categorías de reivindicaciones de patentes de productos farmacéuticos[11], indica la práctica de algunas oficinas de patentes, e incluye recomendaciones para cada categoría de reivindicación. Las recomendaciones propuestas sugieren elementos para el desarrollo de pautas que tengan en cuenta la salud pública para la evaluación y revisión de patentes farmacéuticas a nivel nacional. Se deberá llevar a cabo, y elaborar, un análisis posterior de casos particulares y posibles excepciones de las recomendaciones generales que se incluyen en el presente documento, teniendo en cuenta la legislación nacional vigente, en especial, en lo concerniente al concepto de "invención" y criterios de patentabilidad. Finalmente, el documento trata algunos de los mecanismos que se pueden adoptar para incorporar perspectivas de salud en los procedimientos que se llevan a cabo para el otorgamiento de patentes farmacéuticas.

Se entiende que los temas que se discuten son complejos y que cualquiera de ellos requeriría una elaboración más exhaustiva, como la llevada a cabo en la bibliografía mencionada en el texto. Dicha elaboración excede los límites de este documento, dado que su propósito es brindar un panorama en áreas problemáticas de patentabilidad y posibles maneras de abordarlas de manera general.[12]

Las pautas que propone este documento no sugieren la aplicación de un nuevo requisito de patentabilidad, sino el tener en cuenta consideraciones específicas relativas a la innovación en los productos farmacéuticos cuando se aplican los requisitos comunes de novedad, paso inventivo y aplicación industrial (utilidad).

# 1. DEFINICIÓN DE LOS ESTÁNDARES DE PATENTABILIDAD Y DIVULGACIÓN DE DATOS

El significado tradicional de "invención" se vincula con el resultado de una actividad intelectual, en la forma de un nuevo conocimiento de naturaleza técnica. Inventar es "crear a través del pensamiento, originar (un nuevo método, instrumento, etc.)[13]. También sugiere una distinción entre creaciones y meros descubrimientos y, de manera más general, entre invenciones y otros objetos que no son el resultado de un proceso inventivo[14].

La mayoría de las leyes de patentes existentes en el mundo no contiene una definición de invención. Esto no se ha considerado como una falta, sino como un elemento esencial para posibilitar una creciente adaptación de la ley de patentes al avance de la ciencia y la tecnología[15]. Excepcionalmente, algunas leyes de patentes incluyen una definición de "invención". Por ejemplo, la ley de patentes de México considera como invención a toda creación humana que permita transformar la materia o la energía que existe en la naturaleza, para su aprovechamiento por el hombre y para satisfacer sus necesidades concretas (Artículo 15)[16]. La ley de Taiwan (Taipei-República de China) se refiere a "una elevada creación de concepto(s) técnico(s) para los cuales se utilizan las leyes naturales (Artículo 19). Estas definiciones parecen sugerir que una invención implica crear, y no descubrir algo que, previamente, no estaba revelado. Sin embargo, en otras jurisdicciones, los descubrimientos que resultan útiles para resolver un problema técnico son patentables[17].

De hecho, el concepto de invención que se aplica en diversos países difiere de manera significativa. No obstante, el Acuerdo sobre los ADPIC no parece interferir con tal diversidad. El texto del Artículo 27.1 indica que los Miembros tienen libertad para interpretar, de buena fe, el concepto de invención dentro de sus sistemas jurídicos[18], observando la aplicación de las normas de interpretación establecidas por la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados[19]. Los Miembros pueden exigir la existencia de una invención como condición previa para la patentabilidad[20].

Más allá de cual fuere la definición de invención, el tema fundamental consiste en que la patente debe brindar un aporte técnico no obvio al estado de la técnica, por medio del cual un problema técnico es resuelto mediante métodos técnicos.

Sujeto a las mismas normas de interpretación mencionadas anteriormente, el Acuerdo sobre los ADPIC también permite a los países miembros de la OMC adoptar sus propias definiciones de estándares de patentabilidad. En efecto, el Artículo 27.1 dispone que "las patentes podrán obtenerse para todas las invenciones... siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial", pero no contiene ninguna especificación acerca de la forma en que deben ser aplicados estos criterios.

Los términos generales utilizados en el Artículo 27.1 han permitido a los países Miembros mantener criterios diferentes para evaluar la patentabilidad. La definición de dichos criterios constituye un aspecto clave en la política de patentes, y acarrea consecuencias en otras áreas, como las de política industrial y de salud pública. Obviamente, un estándar de novedad reducido, bajos parámetros para evaluar la actividad inventiva y, la amplitud del concepto de aplicación industrial o utilidad, llevará a que un mayor número de solicitudes sean concedidas en un país en particular. Un gran número de patentes concedidas basadas en estándares bajos de patentabilidad puede producir limitaciones innecesarias en la competencia, sin existir un equilibrio en términos de mayor innovación para abordar las necesidades de la sociedad.

Si bien la mayoría de los países del mundo aplica un requisito de novedad absoluto (es decir, cualquier tipo de divulgación que se realice en cualquier parte del mundo antes de la fecha de presentación de la solicitud, impide el otorgamiento de una patente), algunos países mantienen un doble estándar de novedad, que depende del lugar donde la invención fue divulgada, dentro o fuera de su territorio[21].

En la práctica, algunas oficinas de patentes interpretan el concepto de novedad de manera restringida y requieren una divulgación "fotográfica" de la invención en un único documento previo para considerar que no existe novedad. Para los que tienen experiencia en solicitar patentes, vencer los obstáculos de novedad puede ser sólo una cuestión de diseñar las solicitudes de manera inteligente.

No obstante, los Miembros de la OMC no están obligados a aplicar un concepto en particular de novedad, y pueden adoptar uno que refleje, de manera objetiva, si la invención que se reivindica es genuinamente nueva o no. Por ejemplo, pueden considerar como falta de novedad una invención que no esté descripta expressis verbis en un documento, pero que puede inferirse del mismo, así como las invenciones seleccionadas de una familia de compuestos ya divulgada (las denominadas "invenciones de selección")[22]. Además, la novedad no puede ser usualmente invocada cuando una propiedad que se encontró en una sustancia ya conocida puede ser considerada inherente a la misma, aún cuando dicha propiedad no estuviese mencionada en el arte previo[23].

Definir el "paso inventivo/no obviedad" es uno de los aspectos más críticos dentro de un régimen de patentes, dado que determina el nivel de contribución técnica que se necesita para obtener una patente y la correspondiente limitación para la competencia. Es necesario que los examinadores de patentes consideren no sólo lo que está divulgado dentro del arte previo, sino aquello que un individuo versado en la técnica (como, por ejemplo, una persona capacitada y experimentada en formulaciones farmacéuticas) podría considerar obvio a la luz de los conocimientos del arte previo. Dado que el Acuerdo sobre los ADPIC tampoco define este concepto, los países Miembros tienen libertad para determinar si quieren un sistema bajo el cual se puedan patentar[24] miles de innovaciones incrementales[25], o un sistema que recompense variaciones más importantes del arte previo[26]. Las oficinas de patentes y los tribunales pueden aplicar criterios más o menos laxos o estrictos para determinar el paso inventivo y la no obviedad.

Desde el punto de vista de la salud pública, la mejor política parecería ser la aplicación de un estándar estricto de invención[27] para promover innovaciones genuinas e impedir la existencia de limitaciones irrazonables sobre la competencia y el acceso a medicamentos existentes. Esto implica que el "individuo versado en la técnica" debe poseer cierto conocimiento especializado y no ser, simplemente, alguien con conocimientos comunes o muy generales sobre el campo técnico en cuestión[28]. Un individuo versado en la técnica no es meramente un experto en su campo técnico, sino una persona que debe contar con cierto grado de imaginación e intuición. No sólo debe basarse en la documentación que encuentre en la búsqueda de novedad, sino aplicar su experiencia y conocimientos. Este examinador debe ser particularmente estricto al evaluar el paso inventivo.

Finalmente, las invenciones deben ser susceptibles de aplicación industrial, dado que el objetivo del derecho de patentes es proteger las soluciones técnicas para un problema dado, y no el conocimiento abstracto. En algunos países, como los Estados Unidos de Norteamérica, es suficiente demostrar que la invención tiene utilidad, lo cual, claramente, permite un margen de patentabilidad más amplio que el concepto más restrictivo de "aplicación industrial". Como en el caso de novedad y paso inventivo, el Acuerdo sobre los ADPIC no define qué criterios deben aplicarse para determinar la utilidad o aplicación industrial. La aplicación de estos requisitos resulta problemática en química y biociencias al no haber una experimentación concreta, dado que éstas son ciencias empíricas, con escasa capacidad de predicción acerca de las propiedades específicas de las sustancias obtenibles. Las reivindicaciones de las patentes deberían incluir, como mínimo, una solución técnicamente viable y no meramente un problema irresuelto o un resultado especulativo o deseado.

Otro elemento importante en la evaluación de solicitudes de patentes, o de patentes concedidas, es la divulgación de la invención. Según el artículo 29.1 del Acuerdo sobre los ADPIC,

> "Los Miembros exigirán al solicitante de una patente que divulgue la invención de manera suficientemente clara y completa para que

las personas capacitadas en la técnica de que se trate puedan llevar a efecto la invención, y podrán exigir que el solicitante indique la mejor manera de llevar a efecto la invención que conozca el inventor en la fecha de la presentación de la solicitud o, si se reivindica la prioridad, en la fecha de prioridad reivindicada en la solicitud".

La falta de divulgación suficiente puede provocar el rechazo de una solicitud o la invalidación de una patente. Este requisito es de particular importancia dentro del campo químico y farmacéutico para poder reproducir la invención durante la duración de la patente (por ejemplo, en el caso de una licencia obligatoria) o luego del vencimiento de la patente. Se deben considerar especialmente los casos en los que se reivindica un gran número (a veces, millones) de compuestos que pertenecen a un grupo caracterizado por elementos en común[29].

Finalmente, una regla general dentro del derecho de patentes es que la patente debe cubrir un solo concepto inventivo, es decir, debe existir "unidad de invención". Esto significa que la materia que se reivindica debe compartir las mismas características técnicas, que se interpretan como las contribuciones que cada una de las invenciones reivindicadas, consideradas como un todo, otorgan por sobre la técnica anterior[30].

En resumen, las formas en que las leyes nacionales conceptualicen la noción de invención, cómo se apliquen los estándares de patentabilidad, los requisitos de divulgación y de unidad de invención, serán claves para determinar la admisión o el rechazo de diferentes tipos de reivindicaciones de invenciones farmacéuticas.

# 2. TÍPICAS REIVINDICACIONES DE INVENCIONES FARMACÉUTICAS

Una reivindicación de producto farmacéutico puede vincularse con un principio activo como tal, de manera independiente o con formulaciones que lo comprenden, sales, prodrogas, isómeros, etc., o puede cubrir cualquiera de ellas de manera separada. También puede cubrir sólo el procedimiento de manufactura o incluir el producto y el procedimiento de fabricación. En algunos países, como se observa a continuación, se admiten reivindicaciones vinculadas con el uso. Las secciones que siguen, incluyen algunas observaciones sobre el examen de diferentes tipos de reivindicaciones que son típicas dentro de esta área.

Al llevar a cabo dicho examen, será importante tener en cuenta que, mientras que el desarrollo de nuevas moléculas de aplicación farmacéutica puede implicar varios niveles de actividad inventiva, las técnicas farmacéuticas para la preparación de medicamentos en diferentes presentaciones y posologías, normalmente son conocidas y forman parte del conjunto de conocimientos que posee un "individuo versado en la técnica". Por lo tanto, existe un espectro limitado de desarrollos que se podrían considerar genuinamente inventivos en este campo a la luz del estado de la técnica.

## 2.1. Formulaciones y composiciones[31]

El mismo principio activo se puede presentar en diferentes formas, por ejemplo, como comprimido, cápsula o solución acuosa, para su administración parenteral, los cuales, a su vez, se pueden formular utilizando diferentes excipientes, farmacéuticamente aceptables.

Un gran número de patentes reivindican presentaciones de drogas nuevas o ya existentes, y con frecuencia incluyen especificaciones de dosis o concentraciones, ya sea como reivindicación principal, o subordinadas a reivindicaciones de los principios activos o sus usos. Las "reivindicaciones de composiciones" cubren principios activos y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, como rellenos, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.

Las patentes que se otorgan exclusivamente sobre la base de reivindicaciones de formulación o composición no protegen los principios activos como tales, y las empresas competidoras pueden comercializar diferentes formulaciones o composiciones que comprenden los mismos principios activos -si se encuentran en el dominio público-. No obstante, dichas patentes se pueden utilizar para desalentar a la competencia a través de litigios "estratégicos", es decir, alegando infracción y solicitando medidas cautelares que impidan la comercialización hasta que se emita un fallo definitivo.

Algunas oficinas de patentes consideran aceptables las patentes de formulación o composición, bajo ciertas condiciones. Este es el caso, por ejemplo, del Reino Unido (*ver Recuadro 1*).

***Recuadro 1:*** *Examination Guidelines for Patent Applications relating to Medical Inventions in the UK Patent Office (March 2004), Claims to pharmaceutical compositions, Compositions adapted to a particular use, Paragraph 11431*

Known substances may be protected by per se product claims to pharmaceutical compositions containing them, if the composition is in a form which is novel and inventive over any known products. In particular, a claim may be made to a medicament having a form of administration which is novel and distinct from the previous use. For example, an anti-eczema ointment containing X would be regarded as clearly distinct from a tablet containing X for controlling blood pressure.[32] The ointment is new because X has never been formulated in this form before, and it would be inventive if the previous use of X would not suggest its use in topical form.

En algunos casos, una formulación reivindicada en particular se asocia con ciertos efectos, como liberación controlada de la droga en sangre[33]. Lograr tales efectos, por lo general, forma parte de la capacidad habitual de una persona versada en formulación de productos farmacéuticos, salvo que existan circunstancias excepcionales, como el uso de un nuevo excipiente que produzca un efecto sorpresivo o inesperado, por ejemplo, una notable reducción de los efectos colaterales o una mejora extraordinaria en la liberación de la droga[34], como podría ser un dispositivo subdérmico que libere insulina por un largo período.

En India, la oficina de patentes ha interpretado que la Ley de Patentes excluye las reivindicaciones de composiciones que son obtenidas por la mera mezcla de sus componentes y que da como resultado la suma de las propiedades de los mismos. De esta manera, en India no es patentable una composición farmacéutica novedosa que comprenda un único principio activo (conocido o nuevo) y un vehículo inerte, dado que no existe sinergia entre los componentes, a saber, el compuesto activo y el vehículo inerte (*ver Recuadro 2*). Sin embargo, no debe considerarse que la existencia de sinergia per se demuestra el paso inventivo, si la composición es obvia para una persona versada en la técnica.

Como regla general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona capacitada en la técnica. Por ejemplo, no es inventivo el uso de agentes estabilizadores en particular (como los reguladores del pH) ni el uso de algunos compuestos para mejorar la biodisponibilidad, dado que son de amplio conocimiento. En algunos casos, se prefieren ciertas sales para preparar algunas formulaciones en particular, como los comprimidos, mientras que se pueden preferir otras sales del mismo principio activo para la formulación de preparados farmacéuticos líquidos.
En la mayoría de los casos, es posible que las invenciones que se reivindican en este campo carezcan de paso inventivo.

De igual modo, no se deberían considerar admisibles las reivindicaciones referidas a parámetros farmacocinéticos, la micronización de un producto conocido o la distribución de partículas dentro de un diámetro o peso dados. Como se mencionó anteriormente, la existencia o inexistencia del paso inventivo no se debe determinar exclusivamente sobre la base de documentación correspondiente al arte previo, sino teniendo además en cuenta los conocimientos propios de una persona capacitada y experimentada en formulación farmacéutica.

Finalmente, se debe destacar que, en términos generales, los procesos para preparar formulaciones son bien conocidos como tales y de aplicación habitual. Por lo tanto, las reivindicaciones de dichos procesos rara vez son inventivas. Asimismo, los simples experimentos/ensayos no son suficientes para fundamentar la patentabilidad.

*Recomendación:* las formulaciones y composiciones nuevas, como también los procesos para su preparación, se deberían considerar obvias teniendo en cuenta el arte previo, en particular, cuando se reivindica un único principio activo junto con vehículos o excipientes conocidos

***Recuadro 2:*** *Draft Manual of Patent Practice and Procedure. Patent Office, India - 2005. Annexure - 1. 6.0 Pharmaceutical Compositions*

6.1 The pharmaceutical compositions other than mere admixtures resulting in the aggregation of properties of the ingredients, but having synergistic effect may normally be patentable.
6.2 The known pharmaceutical compositions in different new dosages and different form such as capsules, tablets, syrups, suspensions etc, are not patentable under sections 2(1)(j), 3(d) and 3(e) of the Act
6.3 New use of known substance or its new use in a pharmaceutical composition is not normally patentable.
6.4 Any method of using pharmaceutical composition is not patentable.

o no especificados. Como excepción, las reivindicaciones de este tipo podrían ser patentables si se obtiene un efecto realmente inesperado o sorpresivo; por ejemplo, cuando se resuelve, de manera no obvia, un problema verdaderamente difícil o una necesidad de larga data, tal como una disminución considerable de los efectos colaterales, o cuando la solución que se encuentra al problema origina una enorme ventaja en comparación con el estado de la técnica.

## 2.2. Combinaciones[35]

A veces, las reivindicaciones están dirigidas a combinaciones de principios activos previamente conocidos 36. En algunos casos, se indican los compuestos específicos y las cantidades que cubren 37, mientras que en otros se hace referencia a una categoría de compuestos terapéuticos, tales como antiácidos. Si se aceptan las reivindicaciones de combinaciones luego de concedida una patente al/ los, principio/s activo/s comprendido/s, el titular de la patente puede ampliar indirectamente el período de protección otorgado en la patente original.

En algunos países, no se aceptan las reivindicaciones de combinaciones salvo que la combinación genere un efecto sinérgico nuevo y no obvio, o un efecto bien diferenciado. Si se permite la patentabilidad sobre la base de un efecto sinérgico, éste debe estar presente en todo aquello que cubren las reivindicaciones 38, y debe estar adecuadamente descrito y comprobado en la memoria descriptiva de la patente (por ejemplo, sobre la base de ensayos biológicos y sus resultados) y constituir la manifestación de un paso inventivo. Un efecto sinérgico nuevo no se considera necesariamente inventivo, como tal, dado que puede ser obvio para una persona versada en la técnica. Además, el efecto sinérgico entre dos o más drogas se puede considerar un "descubrimiento" y no una "invención", dado que la sinergia ocurre en el cuerpo y se descubre a través de ensayos clínicos.

Asimismo, cabe destacar que, en algunos casos, las reivindicaciones de combinaciones pueden equivaler, en términos prácticos, a reivindicaciones sobre tratamientos médicos (cuya patentabilidad está excluida en la mayoría de los países), cuando sólo brindan un método para administrar una combinación de drogas conocidas. Asimismo, la combinación de drogas para evitar la resistencia particular a una de ellas es una práctica normal en el desarrollo farmacéutico y, por lo general, es evidente para el hombre del oficio de nivel medio.

*Recomendación:* Las combinaciones de principios activos conocidos se deben considerar carentes de actividad inventiva. No obstante, si un nuevo efecto sinérgico no obvio se considera como base para la patentabilidad, éste deberá quedar adecuadamente demostrado mediante pruebas biológicas, y divulgado de manera apropiada en la memoria descriptiva de la patente.

## 2.3. Dosificación/dosis[39]

Algunas solicitudes de patentes reivindican invenciones que consisten en la forma de dosificación de un producto existente, incluso dosificaciones pediátricas. Si bien se las formula como reivindicaciones de producto, tienen el mismo efecto que las reivindicaciones sobre métodos para tratamiento médico[40], dado que la dosificación no es un producto o proceso, sino la forma en la que un producto se utiliza terapéuticamente.

Algunos países admiten patentes sobre dosificaciones bajo ciertas circunstancias. Por ejemplo, el sistema normativo del Reino Unido permite el patentamiento de una dosificación cuando existe un "nuevo" uso médico y la dosificación es sustancialmente diferente de la requerida por el uso conocido (*ver Recuadro 3*). Sin embargo, el concepto utilizado por el Reino Unido sólo es válido cuando se permite el otorgamiento de patentes sobre segundos usos[41]. Cuando la única contribución que efectúa el solicitante es una nueva dosis para el mismo uso de un producto medicinal, ella se debe considerar no patentable. Lo mismo ocurriría si la dosis se refiere a un uso nuevo[42], y éste es considerado no patentable.
Además, los cambios en la dosificación rara vez son de naturaleza inventiva y se puede considerar que no cumplen con el estándar de aplicabili-

dad industrial, dado que la invención sólo tendría efectos en el organismo y no efectos técnicos.

Recomendación: Las nuevas dosis para la misma indicación o para unadiferente no constituyen invenciones, en particular (si bien no exclusivamente) en países en los que los métodos de tratamiento médico no son patentables como tal.

***Recuadro 3:*** *Examination Guidelines for Patent Applications relating to Medical Inventions in the UK Patent Office (March 2004), Claims to pharmaceutical compositions, Claims to unit dosage forms, Paragraph 120*

It may be possible in cases where the required dosage for a new medical use is markedly different from that for the known use, to allow a claim to a unit dosage form containing the known active ingredient in such an amount that the unit dosage form is novel and not obvious to have been made up in that amount for the prior art use. Thus if the new medical use requires a dose of, for example, ten times (or one tenth) that for the prior art use, then a claim to a unit dosage form might be judged to be novel and inventive and allowable. In assessing the inventiveness of such claims it should be remembered that dosages required are usually related to body weight so that children's doses are smaller than those for adults.

## 2.4. Sales[43], éteres y ésteres

Con frecuencia, las patentes farmacéuticas protegen nuevas sales de principios activos conocidos. Normalmente, las sales se forman para aumentar la estabilidad o solubilidad de la droga. Se conoce comúnmente, en el campo farmacéutico, que las sales producen una solubilidad diferente y, por consiguiente, una biodisponibilidad diferente. Si el principio activo es un ácido o una base, cualquier estudiante de química sabrá cómo elaborar una sal, y podrá predecir sus posibles propiedades fisicoquímicas. Las patentes sobre sales son una de las principales vías de "evergreening"[44] de las patentes farmacéuticas.

Pueden existir casos excepcionales en los cuales las propiedades de nuevas sales presenten ventajas imprevistas, en comparación con el arte previo. Dichas ventajas deben estar fundamentadas con información sobre los resultados de ensayos adecuados, incorporados a la memoria descriptiva de las patentes.

Los procedimientos de formación de sales son también normalmente obvios para una persona versada en el oficio. Pueden existir casos excepcionales en los que obtener una sal de moléculas complejas (por ejemplo, con óptimas características cristalinas) requiere conocimientos especiales y puede ser eventualmente patentable como procedimiento. No obstante, la complejidad de un procedimiento no brinda suficiente fundamento para sostener la existencia de un paso inventivo.

Asimismo, los éteres[45] y los ésteres de alcoholes conocidos, si bien se diferencian básicamente de las sales[46], generalmente sufren la misma objeción de obviedad[47].

La oficina de patentes de la India ha emitido pautas preliminares que brindan criterios para la evaluación de solicitudes de hidratos, sales y otros derivados (ver Recuadro 4). La enmienda realizada a la Ley de Patentes de la India en el 2005, in-

***Recuadro 4:*** *Draft Manual of Patent Practice and Procedure. Patent Office, India - 2005. Annexure-1.*

5.6. HYDRATES AND OTHER SUBSTANCES ETC:
Hydrates, acid addition salts and other derivatives, which are routinely prepared prima facie, lack inventive step. However where there is a problem, like stability, absorption etc., and there is a long standing problem in preparing the derivatives, patentability of such process may be considered.

corporó una disposición específica con respecto a las reivindicaciones de sales, ésteres y otras "formas" de productos conocidos.

El claro objetivo de la enmienda a la ley de patentes india es limitar la proliferación de patentes en torno a productos farmacéuticos conocidos. En la sección 3(d), dispone que no se considerará invención, dentro del significado de la Ley:

> el mero descubrimiento de una "nueva forma" de una sustancia conocida que no produzca una mejora de la eficacia conocida de esa sustancia, o el mero descubrimiento de cualquier propiedad nueva o uso nuevo para una sustancia conocida, o el descubrimiento del mero uso de un proceso conocido, máquina o aparato conocido, a menos que dicho proceso conocido produzca como resultado un producto nuevo, o emplee al menos un nuevo reactante.

*Explicación:* A los efectos de esta cláusula, las sales, ésteres, éteres, polimorfos, metabolitos, formas puras, tamaños de partículas, isómeros, mezclas de isómeros, complejos, combinaciones y otros derivados de sustancias conocidas se considerarán una misma sustancia, salvo que las propiedades difieran significativamente en términos de eficacia[48].

Cualquier tipo de reivindicaciones especiales realizadas por un solicitante, por ejemplo, una respuesta terapéutica más rápida de una nueva sal, debe estar fundamentada con información clínica que demuestre ese efecto. Cuanto más especiales sean las reivindicaciones que se realizan, mayor cantidad de información debe ser solicitada para examinar la viabilidad de la solicitud. Es crítico que la nueva información sea apropiadamente revelada. Las autoridades sanitarias tienen la experiencia apropiada en estos temas. Por lo tanto, una cooperación articulada con las oficinas de patentes en evaluar estas aplicaciones, podría, como se analiza más abajo, facilitar la tarea de las oficinas de patentes y mejorar la calidad de sus decisiones.

> *Recomendación*: Las nuevas sales, ésteres y otras formas de productos farmacéuticos conocidos se pueden obtener generalmente mediante procedimientos comunes, y no son patentables. Esto puede no ser así, si se demuestra mediante pruebas llevadas a cabo y descritas de manera adecuada en la memoria descriptiva, la existencia de ventajas inesperadas (por ejemplo, un importante aumento en la eficacia) con respecto al arte previo.

## 2.5. Polimorfos[49]

Algunos principios terapéuticamente activos presentan formas polimórficas, es decir, pueden existir en formas físicas diferentes (como sólidos amorfos y/o en diferentes formas cristalinas), las cuales pueden tener propiedades diferentes de mayor o menor importancia farmacéutica (como solubilidad y, por lo tanto, biodisponibilidad). El polimorfismo es una propiedad natural: los polimorfos no se "crean" o "inventan"; se descubren normalmente como parte de la experimentación de rutina en la formulación de drogas. Son el resultado de las condiciones bajo las cuales se obtiene un compuesto[50]. Cualquier compuesto que presenta polimorfismo tenderá naturalmente a su forma más estable[51], aun sin ningún tipo de intervención humana.

La importancia de los distintos polimorfos yace, casi por completo, en su velocidad relativa de disolución (en teoría la extensión de la disolución también puede verse afectado, pero rara vez esto tiene importancia práctica). Ocasionalmente, existe un efecto sobre la estabilidad a largo plazo si, inicialmente, no se ha seleccionado el polimorfo más estable. El efecto práctico de cambiar el polimorfo yace, por lo tanto, en la velocidad de disolución del producto terminado y, potencialmente, su efecto sobre la biodisponibilidad, o un cambio en el perfil de estabilidad a largo plazo. En algunos casos, también podrían existir ventajas de fabricación cuando se selecciona un polimorfo en particular, No obstante, no se plantean efectos sobre seguridad o eficacia, dado que el principio activo es el mismo.

Las solicitudes de patentes independientes sobre polimorfos se han tornado cada vez más frecuentes y controvertidas, dado que sus patentes se pueden utilizar para obstruir o demorar la entrada de la competencia genérica. Se puede considerar que los polimorfos pertenecen al arte previo -y, por lo tanto, no son patentables- si se obtienen inevitablemente siguiendo el proceso

descrito en la patente original del principio activo. Además, cuando se descubre polimorfismo, la posibilidad de descubrir nuevas formas cristalinas diferentes es obvia.

Existe un ejemplo conocido de un juicio sobre una patente de polimorfos, relacionado con cimetidina. El titular solicitó una patente sobre un polimorfo de cimetidina aproximadamente cinco años después de haberse concedido la patente sobre el principio activo. No obstante, esa patente de polimorfo fue cancelada en el Reino Unido y en otros países, en razón de que ese polimorfo fue obtenido inevitablemente aplicando el procedimiento ya reivindicado en la patente original[52]. Otro ejemplo es el caso de ranitidina (ver ejemplo 22 del anexo). El beneficiario de la patente obtuvo, en los Estados Unidos, una patente de un polimorfo que vencía en el año 2002, mientras que la patente original vencía en el año 1995[53].

Las reivindicaciones sobre polimorfos se aceptan en muchos países. Por ejemplo, la Oficina Europea de Patentes (EPO), regularmente, concede patentes para nuevas formas polimórficas, coincidiendo con la práctica de la Oficina Alemana de Patentes y el Tribunal Federal de Patentes. Según el caso "Kristallformen", los productos que tienen las mismas fórmulas químicas no son idénticos si difieren en algún parámetro confiable[54]. Sin embargo, se han rechazado patentes sobre polimorfos en otras jurisdicciones[55]. Las pautas preliminares de la India para la evaluación de patentes, por ejemplo, brindan criterios específicos para evaluar reivindicaciones de dichas formas (*ver Recuadro 5*).

Los solvatos, incluyendo los hidratos, eran originariamente considerados "pseudo polimorfos"[56]. No obstante, de acuerdo con la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) de 1999, se los debe considerar "polimorfos"[57]. Los hidratos/solvatos raramente son de naturaleza inventiva dado que, en la mayoría de las situaciones, se producen de manera obvia. Por lo tanto, las reivindicaciones relativas a cambios en el contenido del agua en moléculas conocidas (que derivan en monohidratos, bihidratos, etc.), se deben considerar, en términos generales, no inventivas y no patentables.

También cabe destacar que, para la mayoría de los solvatos y polimorfos, así como para las nuevas formas de sales, sólo se necesitan datos de calidad y, cuando se requieran, de bioequivalencia, es decir, no se exigen más datos que los que se solicitan para la aprobación de un producto genérico. Este es el motivo por el cual muchas jurisdicciones consideran que estas variantes de la sustancia son la "misma" sustancia, a los efectos de la normativa de salud[58].

*Recomendación:* El polimorfismo es una propiedad inherente a la materia en su estado sólido. Los polimorfos no se crean, sino que se descubren. Las oficinas de patentes deben tomar conciencia de la posible ampliación injustificada del período de protección, que surge del patentamiento sucesivo del principio activo y sus polimorfos, incluyendo hidratos/solvatos. Los procedimientos para obtener polimorfos pueden ser patentables en algunos casos, si demuestran ser novedosos y cumplen con el requisito de altura inventiva.

***Recuadro 5:*** *Draft Manual of Patent Practice and Procedure. Patent Office, India - 2005. Annexure-1.*

5.3 POLYMORPHS

5.3.1 Some compounds present in polymorphic forms, i.e., they crystallize in diverse forms. Such forms can be deemed within the prior art and therefore not patentable. However, process patent may be allowed for the new polymorph, if the polymorph is prepared by a novel process involving inventive step.

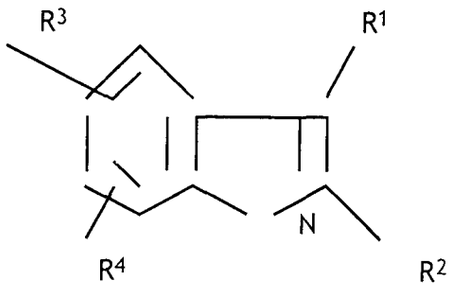
5.3.2. Some therapeutically active ingredients present polymorphic forms, that is, they may crystallize in diverse forms, which may have different properties that are more or less significant in terms of their therapeutic use. Such forms can be deemed within the prior art - and therefore nonpatentable- if they were inevitably obtained following the process of the basic patent on the active ingredient or were covered by a previous product patent.

## 2.6. Reivindicaciones tipo Markush

Con frecuencia, reivindicaciones ('genéricas') amplias son redactadas para cubrir una familia de compuestos que incluye un gran número de miembros (a veces miles o millones). Las denominadas "reivindicaciones Markush" se refieren a una estructura química que posee múltiples sustituyentes químicos permitidos, funcionalmente equivalentes, en una o más partes del compuesto. Las reivindicaciones tipo Markush pueden incluir un vasto número (a veces millones) de compuestos posibles. Se las puede utilizar para obtener una amplia cobertura de patentes que incluya un gran número de compuestos cuyas propiedades no se han probado, sino que se han supuesto de manera teórica a partir de la equivalencia con otros compuestos incluidos en la reivindicación. Por consiguiente, la aceptación de las reivindicaciones tipo Markush genera derechos sobre un conjunto de compuestos extremadamente amplio, sin mediar ensayo o experimentación previa.

El siguiente es un ejemplo de una reivindicación tipo Markush:

*Reivindicación 1:*
*Los compuestos de la fórmula general:*




En la cual, $R^1$ se selecciona a partir de los grupos fenilo, piridilo, tiazolilo, tioalquilo, alkoxilo y metilo; $R^2$-$R^4$ corresponde a metilo, tolilo o fenilo... los compuestos se utilizan como producto farmacéutico para aumentar la capacidad de la sangre para incorporar oxígeno.

*Explicación:*
En la fórmula general, el grupo indolil es la principal unidad de estructura, común a todos los compuestos de Markush, y todos los compuestos tienen el mismo uso. Por lo tanto, esta reivindicación tipo Markush posee unidad de invención[59].

Los lineamientos que varios países poseen en materia de examen de patentes incluyen instrucciones detalladas para tratar este tipo de reivindicaciones (*ver Recuadros 6 y 7*).

Además de las cuestiones habituales referidas a los requisitos de patentabilidad, el análisis de las reivindicaciones Markush origina planteamientos en cuanto a divulgación y ejecutabilidad dado que, por lo general, el solicitante de la patente sólo ha obtenido, de manera efectiva, unos pocos de todos los compuestos posibles del grupo revelado. Dado que sería virtualmente imposible buscar millones de compuestos entre los pertenecientes al arte previo, la búsqueda realizada por la oficina de patentes y el correspondiente otorgamiento de la patente debería limitarse a aquello que realmente se encuentra revelado y avalado con los ejemplos suministrados en la memoria descriptiva.

Recomendación: Las reivindicaciones que cubren un gran número de compuestos no se deberían permitir. Las oficinas de patentes deberían requerir a los solicitantes que brinden información suficiente acerca de las formas de realización de la invención para las que procuran obtener protección mediante parámetros tales como punto de fusión, Espectro de Absorción Infrarroja (IR) y de Resonancia Magnética Nuclear (NMR), los que deberían ser obtenidos con base en experimentaciones reales, para posibilitar su reproducción mediante el procedimiento divulgado,. Se podrían otorgar reivindicaciones de alcance limitado si se comprueba fehacientemente que al realizar la sustitución de cualquier miembro de la familia por otro de su misma clase, se obtiene un resultado igual al revelado en la memoria . El alcance de la patente estaría limitada a aquello que efectivamente se puede reproducir mediante lo divulgado en la memoria descriptiva.

***Recuadro 6:*** *Manual of Patent Examining Procedure (MPEP), Eighth Edition, August 2001- Latest Revision October 2005-, 800 Restriction in Applications Filed Under 35 U.S.C. 111; Double Patenting, 803.02 Markush Claims [R-3]*[60]

If the members of the Markush group are sufficiently few in number or so closely related that a search and examination of the entire claim can be made without serious burden, the examiner must examine all the members of the Markush group in the claim on the merits, even though they are directed to independent and distinct inventions. In such a case, the examiner will not follow the procedure described below and will not require restriction.

Since the decisions in In re Weber, 580 F.2d 455, 198 USPQ 328 (CCPA 1978) and In re Haas, 580 F.2d 461, 198 USPQ 334 (CCPA 1978), it is improper for the Office to refuse to examine that which applicants regard as their invention, unless the subject matter in a claim lacks unity of invention. In re Harnish, 631 F.2d 716, 206 USPQ 300 (CCPA 1980); and Ex parte Hozumi, 3 USPQ2d 1059 (Bd. Pat. App. & Int. 1984). Broadly, unity of invention exists where compounds included within a Markush group (1) share a common utility, and (2) share a substantial structural feature disclosed as being essential to that utility.

This subsection deals with Markush-type generic claims which include a plurality of alternatively usable substances or members. In most cases, a recitation by enumeration is used because there is no appropriate or true generic language. A Markush-type claim can include independent and distinct inventions. This is true where two or more of the members are so unrelated and diverse that a prior art reference anticipating the claim with respect to one of the members would not render the claim obvious under 35 U.S.C. 103 with respect to the other member(s). In applications containing claims of that nature, the examiner may require a provisional election of a single species prior to examination on the merits. The provisional election will be given effect in the event that the Markush-type claim should be found not allowable. Following election, the Markush-type claim will be examined fully with respect to the elected species and further to the extent necessary to determine patentability. If the Markush-type claim is not allowable over the prior art, examination will be limited to the Markush-type claim and claims to the elected species, with claims drawn to species patentably distinct from the elected species held withdrawn from further consideration.

As an example, in the case of an application with a Markush-type claim drawn to the compound C-R, wherein R is a radical selected from the group consisting of A, B, C, D, and E, the examiner may require a provisional election of a single species, CA, CB, CC, CD, or CE. The Markush-type claim would then be examined fully with respect to the elected species and any species considered to be clearly unpatentable over the elected species. If on examination the elected species is found to be anticipated or rendered obvious by prior art, the Markush-type claim and claims to the elected species shall be rejected, and claims to the nonelected species would be held withdrawn from further consideration. As in the prevailing practice, a second action on the rejected claims would be made final.

On the other hand, should no prior art be found that anticipates or renders obvious the elected species, the search of the Markush-type claim will be extended. If prior art is then found that anticipates or renders obvious the Markush-type claim with respect to a nonelected species, the Markush-type claim shall be rejected and claims to the nonelected species held withdrawn from further consideration. The prior art search, however, will not be extended unnecessarily to cover all nonelected species. Should applicant, in response to this rejection of the Markush-type claim, overcome the rejection, as by amending the Markush-type claim to exclude the species anticipated or rendered obvious by the prior art, the amended Markush-type claim will be reexamined. The prior art search will be extended to the extent necessary to determine patentability of the Markush-type claim. In the event prior art is found during the reexamination that anticipates or renders obvious the amended Markush-type claim, the claim will be rejected and the action made final. Amendments submitted after the final rejection further restricting the scope of the claim may be denied entry.

***Recuadro 7**: Guidelines for examination in the European Patent Office, Part C, Chapter III (Claims), (7) Unity of invention, (7.4a) Markush grouping*[61]

Where a single claim defines (chemical or non-chemical) alternatives, i.e. a so-called "Markush grouping", unity of invention should be considered to be present if the alternatives are of a similar nature (see III, 3.7).

When the Markush grouping is for alternatives of chemical compounds, they should be regarded as being of a similar nature where:

(i) all alternatives have a common property or activity, and

(ii) a common structure is present, i.e. a significant structural element is shared by all of the alternatives, or all alternatives belong to a recognised class of chemical compounds in the art to which the invention pertains.

A "significant structural element is shared by all of the alternatives" where the compounds share a common chemical structure which occupies a large portion of their structures, or, in case the compounds have in common only a small portion of their structures, the commonly shared structure constitutes a structurally distinctive portion in view of existing prior art. The structural element may be a single component or a combination of individual components linked together. The alternatives belong to a "recognised class of chemical compounds" if there is an expectation from the knowledge in the art that members of the class will behave in the same way in the context of the claimed invention, i.e. that each member could be substituted one for the other, with the expectation that the same intended result would be achieved.

## 2.7. Patentes de Selección[62]

Una "patente de selección" es aquella bajo la cual un solo elemento o un pequeño segmento dentro de un grupo más extenso conocido es "seleccionado" y reivindicado de manera independiente, sobre la base de una característica en particular no mencionada en el grupo más extenso. Una "invención de selección" se puede solicitar, por ejemplo, cuando se ha patentado una familia de compuestos que se caracteriza por tener un sustituyente con n-átomos de carbón, y con posterioridad, se solicita una patente en la que se reivindica un sustituyente con un rango específico (p.ej. $C_1$-$C_4$) de átomos de carbono.

Si se patenta un grupo numeroso de elementos, el titular de la patente puede utilizar la patente de selección para prolongar el plazo de protección, para el subgrupo seleccionado, más allá del vencimiento de la patente original[63] . Si bien las patentes de selección son aceptadas en algunas jurisdicciones cuando los elementos seleccionados poseen una ventaja imprevista, dichas patentes han sido denegadas cuando la supuesta ventaja era una propiedad compartida por todos o casi todos los elementos del grupo.

Si bien existen diferencias en el tratamiento de estas reivindicaciones por parte de las oficinas de patentes, incluso entre la EPO y algunas oficinas nacionales de Europa, la mayoría de las jurisdicciones limitan la admisión de las patentes de selección (*ver los lineamientos del Reino Unido y la EPO en los Recuadros 8, 9, y 10*).

En Alemania, el Bundesgerichtshof (Tribunal Federal de Justicia) ha sostenido que, en un relativamente extenso grupo genérico de compuestos, la divulgación del grupo es, para un químico capacitado, plenamente equivalente a la divulgación de cada compuesto dentro del grupo[66]. En Alemania, por consiguiente, las invenciones de selección, en el sentido normal de la palabra, se pueden considerar no patentables.

Si, por ejemplo, una patente previa contiene una reivindicación del tipo Markush, con un gran nú-

mero de compuestos posibles sin una divulgación detallada, y los compuestos reivindicados en una patente posterior no se obtienen por medio de experimentos simples y muestran una ventaja inesperada respecto de los compuestos revelados en la patente previa, surgirá esencialmente la cuestión de la existencia de actividad inventiva al considerarse la patentabilidad de la selección.

*Recomendación:* Como regla general, no se deben otorgar patentes de selección si los componentes seleccionados ya han sido revelados y, por lo tanto, carecen de novedad[67]. Si se consideraran patentables las ventajas inesperadas de productos conocidos bajo el derecho vigente, se podría considerar la patentabilidad de una selección cuando esté presente un paso inventivo[68].

***Recuadro 8**: Guidelines for examination in the European Patent Office, Part C, Chapter IV - Annex (Examples relating to the requirement of inventive step indicators), (3.1) Obvious and consequently non-inventive selection among a number of known possibilities.*

3.1 Obvious and consequently non-inventive selection among a number of known possibilities:
(iv) The invention consists merely in selecting particular chemical compounds or compositions (including alloys) from a broad field.
*Example:* The prior art includes disclosure of a chemical compound characterized by a specified structure including a substituent group designated "R". This substituent "R" is defined so as to embrace entire ranges of broadly-defined radical groups such as all alkyl or aryl radicals either unsubstituted or substituted by halogen and/or hydroxy, although for practical reasons only a very small number of specific examples are given. The invention consists in the selection of a particular radical or particular group of radicals from amongst those referred to, as the substituent "R" (the selected radical or group of radicals not being specifically disclosed in the prior art document since the question would then be one of lack of novelty rather than obviousness). The resulting compounds
(a) are not described as having, nor shown to possess, any advantageous properties not possessed by the prior art examples; or
(b) are described as possessing advantageous properties compared with the compounds specifically referred to in the prior art but these properties are ones which the person skilled in the art would expect such compounds to possess, so that he is likely to be led to make this selection.

**Recuadro 9:** *Examination Guidelines for Patent Applications relating to Biotechnological Inventions in the UK Patent Office (May 2005), Inventive step - Paragraphs 24[64], Section 3 of the Manual of Patent Practice, paragraph 3.27[65]*

A "selection" invention should meet the criteria laid down in I G Farbenindustrie AG's Patent, 47 RPC 289 at pages 322-3, namely,

(1) the selection must be based on some substantial advantage gained or some substantial disadvantage avoided,
(2) substantially all the selected members must possess the advantage in question, and
(3) the selection must be in respect of a quality of special character which can fairly be said to be peculiar to the selected group; this is not necessarily nullified if it transpires that some other members of the class from which the selection is made have this quality, but the claim may be invalid if it is found that the quality is common to many other members in addition to those selected.

***Recuadro 10**: Guidelines for examination in the European Patent Office, Part C, Chapter IV, (9.) Inventive step, (9.12) Dependent claims; claims in different categories*

...[I]f a claim to a product is new and non-obvious there is no need to investigate the novelty and non-obviousness of any claims for a process which inevitably results in the manufacture of that product or of any claims for a use of that product. In particular, analogy processes, i.e. processes which themselves would otherwise not involve an inventive step, are nevertheless patentable insofar as they provide a novel and inventive product (*see T 119/82, OJ 5/1984, 217*). It should, however, be noted that in cases where the product, process and use claims have different effective dates, a separate examination as to novelty and inventive step may still be necessary in view of intermediate documents.

## 2.8. Procedimientos análogos

Los productos y los procedimientos son dos categorías distintas de materia elegible en la protección de patentes. La patentabilidad de cada uno se debe evaluar de acuerdo con sus propiedades y características. No obstante, los procedimientos de manufactura que no son por sí mismos novedosos o inventivos pero que se utilizan para la preparación de compuestos nuevos o inventivos, que no están patentados (a menudo denominados "procedimientos análogos") se consideran patentables en algunas jurisdicciones bajo una ficción jurídica (ver recuadro sobre los lineamientos de la EPO). La doctrina de los procedimientos análogos amplía la posibilidad de apropiación del conocimiento que se encuentra en el dominio público[69].

En los Estados Unidos, la oficina de patentes ha considerado que las reivindicaciones sobre "procedimientos análogos" no son patentables, salvo que en sí mismos entrañen una actividad inventiva[70]; no obstante, la legislación introdujo una excepción para la biotecnología. En 1993, una enmienda estatutaria sobre la ley estadounidense determinó que una reivindicación sobre un procedimiento biotecnológico no sería obvia si incluye materiales de partida nuevos y no obvios o si produce un resultado nuevo y no obvio[71]. Si bien esta solución sólo estaba dirigida a la biotecnología, la jurisprudencia la ha extendido a otros campos de la tecnología[72].

Un ejemplo de una patente otorgada por aplicación implícita del concepto de procedimiento análogo es la patente AR 242.562 sobre el procedimiento para la obtención del besilato de amlodipina. El procedimiento reivindicado y descripto es una simple reacción química: la producción de una sal a partir de la reacción de un ácido con una base. Esta reacción se describe con la simple fórmula: ácido + base = sal + agua, que se puede encontrar en textos de química elemental[73].

La aplicación de la doctrina de procedimientos análogos puede conducir a la protección de productos farmacéuticos no patentables[74], dado que el Acuerdo sobre los ADPIC (Artículo 28.1(b)) establece la extensión de la protección de patentes a los productos que se obtienen directamente con un procedimiento patentado.

> Recomendación: Los procedimientos farmacéuticos no novedosos u obvios, se deben considerar no patentables como tales, más allá de que los materiales de partida, los intermedios o el producto final sean novedosos o inventivos.

## 2.9. Enantiómeros[75]

Los enantiómeros (o isómeros ópticos[76]) se comportan entre sí como una imagen especular no superponible. En química orgánica, los compuestos que poseen un átomo de carbón con cuatro sustituyentes diferentes[77] pueden presentar isomería óptica (enantiomería). Esta propiedad ha sido explotada dentro del campo de las patentes, reivindicando en primer lugar la mezcla "racémica" (ambos enantiómeros se encuentran en relación 1:1) y luego reivindicando los derechos sobre el

enantiómero más activo[78], con lo cual se hace reverdecer la protección obtenida originalmente[79].

Es de rutina probar si alguno de los enantiómeros resulta, aisladamente, más activo que la mezcla racémica dado que, en general, se acepta que un isómero óptico puede tener distinta actividad que el otro miembro del par; por lo tanto, es de esperar que al menos uno de los isómeros tenga una actividad muy superior en comparación con el racemato[80]. Cuando se revela la fórmula química de un compuesto que posee enantiómeros, la novedad de éstos también se pierde dado que la fórmula necesariamente revela para el hombre del oficio la existencia de los enantiómeros[81].

Algunas oficinas de patentes, como la EPO, han estimado que los enantiómeros de racematos conocidos se pueden considerar novedosos, pero su patentabilidad está vinculada al paso inventivo. Un enantiómero individual (de un principio activo que fue previamente registrado en el organismo de salud como racemato) podrá ser registrado si posee niveles adecuados de calidad, seguridad y eficacia[82]. Pero esto no equivale a una invención patentable, dado que los enantiómeros estaban presentes en el racemato[83] y la actividad farmacológica y terapéutica del último se basó, casi por completo (sino enteramente) en el enantiómero activo. Las pautas preliminares para el examen de patentes de la India ofrecen algunos criterios para la evaluación de este tipo de reivindicaciones (*ver Recuadro 11*).

*Recomendación:* Los enantiómeros individuales no deben considerarse patentables cuando la mezcla racémica se encuentra revelada. No obstante, podrán ser patentables los procesos para la obtención de enantiómeros individuales, si son novedosos y poseen actividad inventiva.

***Recuadro 11**: Draft Manual of Patent Practice and Procedure. Patent Office, India - 2005. Annexure - 1.*

5.0 Patentability of various forms of chemical substances:
5.1 Isomers
5.1.1. Isomers are different compounds that have the same molecular formula which may be broadly divided into two kinds namely structural isomers or positional isomers and stereo isomers.
5.1.2. Structural Isomers or positional isomers may be structurally similar or dissimilar compounds. The simplest examples are butane and isobutane and ethanol and dimethyl ether. In the former case the compounds are having structural and functional similarity. In the second set of compounds, although they have the same molecular formula but are structurally and functionally different. Such isomers even having close structural similarity may be considered to be novel over the prior art. But when such chemical compounds have close structural similarity, similar functional similarities and if it is found that the enabling methods are available, a case of obviousness may be made.
5.1.3. Isomers having the same empirical formula but having structural differences may be considered novel and may not normally offend "obviousness" as they are structurally different. An example is that cyclohexylstyrene is not considered prima facie obvious over prior art isohexyl styrene.
5.1.4. Stereo Isomers are prima facie obvious. Once a racemic compound is known, its enantiomers are obvious because a person skilled in the art knows that a compound having a chiral center exists in two optically active forms.Hence product patent may not be granted for the enantiomers. When a new compound is claimed for the first time in its optically active pure form, product patent may be granted. In a case (S)-enantiomer of a compound, capable of producing antidiabetic effects was claimed. The cited prior art disclosed the recemate of the same compound which was claimed for the same purpose and was not allowed.

## 2.10. Metabolitos Activos y prodrogas[84]

En algunos casos, los compuestos farmacéuticos generan un metabolito activo, que es el producto del metabolismo del compuesto en el organismo[85]. Los metabolitos son productos derivados de los ingredientes activos utilizados producidos por el organismo, y no se puede considerar que son "creados" o "inventados". No obstante, los metabolitos activos pueden tener perfiles de seguridad y eficacia distintos de los de la molécula madre[86].

Por el contrario, existen compuestos inactivos (denominados "prodrogas"), que cuando se hidrolizan o metabolizan en el cuerpo, pueden producir un principio terapéuticamente activo[87]. En algunos casos, las reivindicaciones de patentes protegen la droga y su/s prodroga/s[88]. Cuando el principio activo no está patentado, una patente sobre la prodroga en sí puede ampliar el control de su titular sobre el mercado del principio activo que se metaboliza. Una prodroga puede considerarse como la droga original "disfrazada"[89].

En el caso de la terfenadina, producto que se había vendido durante muchos años en el Reino Unido como antihistamínico, el titular de la patente obtuvo otra patente sobre el metabolito activo, fexofenadina, e intentó bloquear la competencia en el mercado de la terfenadina, luego de haber vencido la patente de esta última. Este accionar fue considerado un intento inaceptable para ampliar la protección de patentes[90].

Algunas oficinas de patentes han desarrollado pautas específicas para tratar los metabolitos y las prodrogas (*ver Recuadro 12*).

Una manera posible de abordar las patentes sobre prodrogas -que, en algunos casos, pueden ser novedosas e inventivas- es permitirlas cuando cum-

***Recuadro 12:*** *Draft Manual of Patent Practice and Procedure. Patent Office, India - 2005. Annexure - 1.*

5.4 METABOLITES:
Metabolites are the compounds that are formed inside a living body during metabolic reaction. The types of metabolites are-
(i) Active metabolites formed from inactive precursors (e.g Dopa & Cyclophosphamide)
(ii) Active metabolites formed from precursors that show mechanism of action that is different from that of parent compound (e.g Buspirone & 1-pyrimidyl piperzine Fenflouromine & norfenfleuromine)
(iii) Active metabolites which contribute to the duration of action of the parent compound (e.g. Hexamethylmelamine & Clobazam)
(iv) Active metabolites that show antagonistic effect on the activity of the parent compound (e.g Trezodone & m-chlorophenyl pierzine, Aspirin & salicylate)
5.4.1 A metabolite is unpatentable since giving the drug to a patient naturally and inevitably results in formation of that metabolite.

5.5 PRODRUGS:
5.5.1 Prodrugs are inactive compounds that can produce an active ingredient when metabolized in the body. Hence prodrugs and metabolites are interlinked. When metabolyzed in the body, inactive compounds(pro-drug) can produce a therapeutically active ingredient,. It must be determined whether the patent on the compound covers the prodrug and the extent to which claims relating to certain compounds should also be allowed to include their prodrugs. The inventive aspects of prodrug may be decided based on the merits of the case.
5.5.2 However, if there is a marked improvement over the primary drug, prodrugs may be patentable.

plen con los estándares de patentabilidad, siempre y cuando se retire la reivindicación sobre el principio activo (es decir, el principio activo debe ser excluido de las reivindicaciones de la patente).

*Recomendación:* (a) En términos generales, los metabolitos activos de medicamentos no deben considerarse patentables en forma separada del principio activo del que derivan.
(b) Las patentes sobre prodrogas, si se conceden, deben excluir de la reivindicación al principio activo como tal, si éste ya fue divulgado o si es no patentable. Como todo objeto reivindicado en una patente, una prodroga debe estar respaldada, de manera suficiente por la información provista en la memoria descriptiva. Además, se podrá requerir evidencia de que la prodroga es inactiva o menos activa que el compuesto que será liberado, que la generación del compuesto activo (en el organismo) asegura un nivel eficaz de la droga que minimice el metabolismo directo de la prodroga como así también la gradual inactividad de la droga.

## 2.11. Métodos de tratamiento[91]

Algunas patentes reivindican métodos de tratamiento, incluso los métodos profilácticos, de cura, de alivio del dolor, de diagnóstico o los quirúrgicos. Estas reivindicaciones no cubren un producto per se, sino la manera en la que es utilizado para obtener determinados efectos. Las políticas nacionales en materia de patentes difieren significativamente en este tema y, en algunos casos, adoptan un criterio muy amplio (*ver lineamientos de Japón, en Recuadro 13*).

En muchos casos, una reivindicación que revela un método de tratamiento puede no reconocerse a primera vista, dado que en ella se puede hacer referencia, por ejemplo, a composiciones farmacéuticas o principios activos conocidos que no se encuentran caracterizados por su formulación o por rasgos intrínsecos, sino por su dosis o forma de administración. Es importante, por lo tanto, examinar las reivindicaciones cuidadosamente para identificar y manejar, adecuadamente, los casos en que, bajo la apariencia de reivindicaciones de productos (principio activo, composiciones, combinaciones), lo que realmente se divulga es un método de tratamiento.

El Acuerdo sobre los ADPIC (artículo 27.2) permite explícitamente a los Miembros excluir de la protección de patentes los métodos de tratamiento médico, diagnóstico y cirugía, y muchos países siguen este lineamiento. Si se ha dispuesto esta exclusión, se deben rechazar las reivindicaciones que describen tales métodos, o las que equivalen a los mismos.

Aún cuando no exista una exclusión específica de la patentabilidad, dichos métodos deben considerarse no patentables en países que utilizan el estándar de aplicación industrial, dado que sólo producen efectos en el organismo y no tienen aplicación industrial alguna[92]. Lo mismo se aplicaría al caso de los métodos cosméticos.

***Recuadro 13**: Examination Guidelines for Patent and Utility Model in Japan.*
*Part VII: Examination guidelines for inventions in specific fields, Chapter 3 Medicinal Inventions, (2.1) Industrial Applicability*[94]
As a medicinal invention means "an invention of a product.", it does not come under the category of "methods for treatment of the human body by surgery or therapy and Diagnostic methods practiced on the human body" despite the fact that the application possibly involves the administration of a dosage to a human body or the spreading on the human body, and it is considered to be an "industrially applicable invention." It should be noted that a medicinal invention defined by combination of two or more medicines, or defined by a mode of medical treatment such as a dosing interval, a given dose, or the like is handled in the same way because it is also "an invention of a product" (Refer to the Examination Guidelines Part II, Chapter 1, 2.1 "Industrial Applicability")

En casos donde los aspectos de un método terapéutico son indistinguibles de los de un método no terapéutico (por ejemplo, un método para la higiene dental), la jurisprudencia de la EPO se ha inclinado a considerarlo de naturaleza terapéutica y, por lo tanto, no patentable[93].

*Recomendación*: Los métodos de tratamiento, incluso los de prevención, diagnóstico o profilaxis, no deben considerarse patentables cuando la aplicación industrial es necesaria como requisito de patentabilidad (incluso en los casos en que la patentabilidad de dichos métodos no esté excluida de manera expresa).

Recuadro 14: Guidelines for examination in the European Patent Office, Part C, Chapter IV (Patentability). (4.) Industrial application, (4.2) Surgery, therapy and diagnostic methods[95]

"Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy and diagnostic methods practised on the human or animal body shall not be regarded as inventions which are susceptible of industrial application. This provision shall not apply to products, in particular substances or compositions, for use in any of these methods." Hence, patents may be obtained for surgical, therapeutic or diagnostic instruments or apparatuses for use in such methods. The manufacture of prostheses or artificial limbs could be patentable. For instance, a method of manufacturing insoles in order to correct the posture or a method of manufacturing an artificial limb should be patentable. In both cases, taking the imprint of the footplate or a moulding of the stump on which an artificial limb is fitted is clearly not of a surgical nature and does not require the presence of a medically qualified person. Furthermore, the insoles as well as the artificial limb are manufactured outside the body. However, a method of manufacturing an endoprosthesis outside the body, but requiring a surgical step to be carried out for taking measurements, would be excluded from patentability under Art. 52(4) EPC (*see T 1005/98, not published in OJ*).

Art. 52(4)

Patents may also be obtained for new products for use in these methods of treatment or diagnosis, particularly substances or compositions. However, in the case of a known substance or composition, this may only be patented for use in these methods if the known substance or composition was not previously disclosed for use in surgery, therapy or diagnostic methods practised on the human or animal body ("first medical use"). The same substance or composition cannot subsequently be patented for any other use of that kind. A claim to a known substance or composition for the first use in surgical, therapeutic and/or diagnostic methods should be in a form such as: "Substance or composition X" followed by the indication of the use, for instance "... for use as a medicament", "... as an antibacterial agent " or "... for curing disease Y". In contrast to what is stated in general in III, 4.8, these types of claims will be regarded as restricted to the substance or composition when presented or packaged for the use. Art. 54(5) thus provides for an exception from the general principle that product claims can only be obtained for (absolutely) novel products. However, this does not mean that product claims for the first medical use need not fulfil all other requirements of patentability, especially that of inventive step (*see T 128/82, OJ 4/1984, 164*).

## 2.12. Reivindicaciones de uso, con inclusión de segundas indicaciones

El patentamiento del uso médico de un producto, que incluye la primera y segunda indicación[96] de un producto medicinal conocido, se ha tornado una práctica común dentro del campo farmacéutico. Según una interpretación literal del Acuerdo sobre los ADPIC[97], que sólo obliga a otor-

gar patentes sobre productos y procedimientos, los Miembros no tienen obligación alguna de otorgar reivindicaciones de uso, incluyendo las de segundas indicaciones.

La jurisprudencia de la Oficina Europea de Patentes (EPO) ha hecho una distinción entre una reivindicación sobre una composición adaptada para un uso dado, en contraposición a una adecuada para tal uso (ver el Recuadro 15).

Las pautas de la EPO también se refieren al caso de reivindicaciones de envases o de "kit de partes", que se utilizan comúnmente cuando la invención comprende la administración de dos o más composiciones de drogas diferentes en ciertos intervalos de tiempo, o simplemente de manera simultánea o secuencial. El Consejo de Apelaciones de la EPO consideró este tipo de reivindicación en T 09/81[56]. En este caso, se sostuvo que la combinación era novedosa e inventiva, pero que necesitaba limitarse a un determinado propósito -por ejemplo bajo el formato de primer uso médico- para distinguirlo de un kit medicinal, un conjunto o envase que contiene los dos agentes juntos para sus usos independientes ya revelados.

Como lo indican los recuadros que siguen a continuación, la Convención Europea de Patentes y la legislación de algunos países permiten el patentamiento del primer uso farmacéutico de un producto conocido. La jurisprudencia europea y otros países aceptan las segundas indicaciones cuando se encuentran enmarcadas dentro de lo que se denominan como reivindicaciones " tipo suiza"[99]. No obstante, el patentamiento de un nuevo uso de un producto conocido que incluye, en particular, las segundas indicaciones, amplía el alcance de la protección de manera discordante con respecto al requisito de novedad[100].

Además de la falta de novedad, hay otras objeciones posibles a la patentabilidad de las segundas indicaciones:
- falta de aplicación industrial, dado que lo que es nuevo es el efecto que se identifica en el organismo, no el producto como tal o su método de manufactura;
- una patente que protege la segunda indicación médica de un producto conocido, es sustancialmente equivalente a una patente sobre un método de tratamiento terapéutico.

La admisión de la patentabilidad de segundas indicaciones amplía la protección de productos farmacéuticos a casos en los que no se ha desarrollado un nuevo producto. Muchos países rechazan las reivindicaciones sobre tales usos (*ver legislación ilustrativa en los Recuadros 16, 17, y 18*).

*Recomendación:* Las reivindicaciones de uso, incluyendo la segunda indicación de un producto farmacéutico conocido, pueden ser denegadas, entre otras razones, por falta de novedad y aplicación industrial.

***Recuadro 15**: Examination Guidelines for Patent Applications relating to Medical Inventions in the UK Patent Office (March 2004), Claims to Pharmaceutical Compositions, Compositions adapted to a particular use, Paragraph 114.*

A claim to a formulation "adapted for only topical, to the exclusion of oral and injectable administration" was accepted by the EPO in T 289/84[98]. In this case, the Board of Appeal held that there was a difference in meaning between a claim to composition adapted for topical use, as opposed to one suitable for such a use. Both eye drops and injectable formulations typically consist of sterile aqueous solutions, so either might be "suitable" for the other use. However, an eye-drop formulation was not "adapted" for use as an injectable solution or vice versa - injectable solutions had to both be sterile and pyrogen-free, whereas eye-drops do not need to be pyrogen-free but have a very narrow range of acceptable pH. However, a claim to a composition "adapted to" a specific use should be objected to on clarity grounds as being defined by its intended result, unless it would be clear to the person skilled in the art as to what is meant.

***Recuadro 16**: Examination Guidelines for Patent Applications relating to Medical Inventions in the UK Patent Office (March 2004). First medical use, Section 2(6), Paragraph 64*

Section 2(6) protects the first medical use only. Even if the claim defines a substance "for use in" the treatment of a specific disease, the claim will not be novel if that substance has been used in the treatment of any other disease previously. ... First medical use claims are normally used in cases where the substance is known. However, first (and second) medical use claims are acceptable for new compounds, for example, as a fall-back in the event of a prior disclosure of the compound coming to light after grant.

Therapy, Guidelines for determining whether a method is "treatment by therapy", Paragraph 18.

The intention underlying [Article 52(4)] is to ensure that nobody who wants to use methods specified in this Article as part of the medical treatment of humans or animals should be prevented from this by patents. T 24/91 THOMPSON/Cornea OJEPO 1995, 512

**Second Medical Use, Swiss-type claims, Paragraph 79.**
".... [I]t is legitimate in principle to allow claims directed to the use of a substance ... for the manufacture of a medicament for a specified new and inventive therapeutic application, even in a case where the process of manufacture as such does not differ from known processes using the same active ingredient." G 05/83 EISAI/Second medical use OJEPO 1985, 64

**Second Medical Use, Second medical use - forms of claim, Paragraph 80.**
The use of X in the manufacture of a medicament for the therapeutic and/or prophylactic treatment of Y
The use of X in the preparation of an anti-Y agent in ready-to-use drug form for treating or preventing Y
The use of X in the manufacture of an anti-Y agent in a package together with instructions for its use in the treatment of Y

**Second Medical Use, Second medical use - forms of claim, Paragraph 81.**
Unacceptable second medical use claims
Substance X for use in the treatment of medical condition Y.
The use of substance X in the treatment of disease Y.
Package containing as an active pharmaceutical agent substance X together with instructions for treating condition Y.

***Recuadro 17**: Guidelines for examination in the European Patent Office, Part C, chapter IV (Patentability), (4.) Industrial application, (4.2) Surgery, therapy and diagnostic methods*

Art. 54(5)
A claim in the form "Use of substance or composition X for the treatment of disease Y ..." will be regarded as relating to a method for treatment explicitly excluded from patentability by Art. 52(4) and therefore will not be accepted.

Art. 82
If an application discloses for the first time a number of distinct surgical, therapeutic or diagnostic uses for a known substance or composition, normally in the one application independent claims each directed to the substance or composition for one of the various uses may be allowed; i.e. an a priori objection of lack of unity of invention should not, as a general rule, be raised (see III, 7.6).

A claim in the form "Use of a substance or composition X for the manufacture of a medicament for therapeutic application Z" is allowable for either a first or "subsequent" (second or further) such application ("second medical use"-type of claim or "Swiss-type" claim), if this application is new and inventive (cf. G 5/83, OJ 3/1985, 64). The same applies to claims in the form "Method for manufacturing a medicament intended for therapeutic application Z, characterised in that the substance X is used" or the substantive equivalents therefrom (*see T 958/94, OJ 6/1997, 241*). In cases where an applicant simultaneously discloses more than one "subsequent" therapeutic use, claims of the above type directed to these different uses are allowable in the one application, but only if they form a single general inventive concept (Art. 82). Regarding use or method claims of the above type, it should also be noted that a mere pharmaceutical effect does not necessarily imply a therapeutical application. For instance, the selective occupation of a specific receptor by a given substance cannot be considered in itself as a therapeutic application; indeed, the discovery that a substance selectively binds a receptor, even if representing an important piece of scientific knowledge, still needs to find an application in the form of a defined, real treatment of a pathological condition in order to make a technical contribution to the art and to be considered as an invention eligible for patent protection (*see T 241/95, OJ 2/2001, 103*). See also III, 4.14, for the functional definition of a pathological condition.

***Recuadro 18** : Decision 486, Common Regime on Industrial Property, Andean Community of Nations*

Products or processes already patented and included in the state of the art within the meaning of Article 16 of this Decision may not be the subject of new patents on the sole ground of having been put to a use different from that originally contemplated by the initial patent (Article 21).

Indian Patent Act (as amended in 2005)

The following shall not be treated as an invention within the meaning of the Act: "...the mere use of a known process, machine or apparatus unless such known process results in a new product or employs at least one new reactant" (Section 3(d)).

# 3. MECANISMOS PARA MEJORAR EL EXAMEN DE PATENTES FARMACÉUTICAS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA SALUD PÚBLICA

Existen varias medidas que los países pueden implementar para incorporar una perspectiva de salud pública a sus procedimientos de examen de patentes. Dichas medidas incluyen la oposición previa y posterior al otorgamiento y la adopción de procedimientos y criterios de examen especiales[101].

## 3.1. Oposición previa y posterior al otorgamiento

Aún en países que implementan un examen de fondo, las patentes se otorgan sin garantías, por parte del Estado, sobre la utilidad de la invención o sobre la validez de la patente. No obstante, cuestionar ante los tribunales la validez de una patente ya otorgada es costoso, y obtener un fallo puede llevar años. Esta situación genera una enorme ventaja para los titulares del derecho, dado que es posible que terceros -en particular pequeñas y medianas empresas en países en desarrollo, o la población, que puede verse afectada por la incorrecta adjudicación de una patente- no puedan o no estén dispuestos a costear un litigio y asumir su riesgo[102]. Las patentes mal concedidas que obstaculizan la competencia de manera indebida y perjudican a los consumidores pueden, entonces, permanecer vigentes durante todo su período de otorgamiento.

Para tratar de solucionar este problema y mejorar el examen de las patentes, muchas leyes disponen la posibilidad de presentar observaciones o una oposición a la concesión de la solicitud de una patente. Dicha presentación se puede efectuar luego de publicada la solicitud (o un resumen de la misma) dentro de un período especificado o, si la legislación lo permite, en cualquier momento antes de la aprobación de la solicitud. Obviamente, cuanto más extenso sea el período, más oportunidades tendrá la oficina de patentes de recibir observaciones por parte de terceros, dado que el reconocimiento de la existencia o pertinencia de algunas solicitudes de patentes puede no ser inmediato. Las observaciones que se admiten, por lo general, tienen que ver con el incumplimiento de algunos de los requisitos de patentabilidad; no obstante, pueden incluir la divulgación insuficiente y otras razones.

Los mecanismos de oposición previos al otorgamiento de una patente ayudan a los examinadores a mejorar el análisis que efectúan, dado que los terceros pueden hacerles tener en cuenta antecedentes que quizás no hayan identificado, conduciendo a la concesión de patentes más sólidas, mientras que, a la vez, se evita la creación de derechos sobre desarrollos que no acarrean una actividad realmente inventiva. Según observa la Comisión Federal de Comercio de los Estados Unidos, las circunstancias bajo las cuales se conceden patentes "sugieren que no es adecuado presumir la validez de una patente de una manera excesivamente firme" y que "no parece razonable tratar una patente concedida como si ésta hubiese alcanzado cierto estándar superior de patentabilidad"[103].

La presentación de observaciones u oposiciones previas a la concesión de una patente requiere capacidad para seguir de cerca solicitudes publicadas, y los conocimientos necesarios para llevar a cabo la búsqueda y análisis de antecedentes que se pueden oponer. Esto requiere mejorar el conocimiento técnico de las compañías farmacéuticas locales, de los ministerios de salud y de la sociedad civil para tratar las complejidades del derecho de patentes y de la interpretación y diseño de reivindicaciones.

Un tema clave, también, es el grado en el que la información incluida en la solicitud de una patente es suficiente para que los interesados identifiquen aquellas situaciones en las que deba ser presentada una oposición. En muchos casos, los resúmenes y otros datos publicados sobre una solicitud de patente no describen adecuadamente una invención farmacéutica reivindicada. Por ejemplo, la mayoría de los resúmenes referidos a invenciones farmacéuticas no incluyen la Denominación Común Internacional (INN) que identifica los compuestos pertinentes, sino que sólo informan la fórmula química, denominaciones químicas u otras denominaciones que no per-

miten una identificación sencilla de la patente con relación al compuesto[104].

Los procedimientos previos al otorgamiento se deben implementar de manera tal que no representen un obstáculo para las solicitudes presentadas de buena fe. En algunos países, la persona que presenta observaciones o una oposición antes del otorgamiento de una patente puede participar, de alguna manera, en los procedimientos subsiguientes (procedimientos inter-partes). En otros países, las observaciones son consideradas por el examinador, y el individuo que las presenta no deviene parte (procedimientos ex-parte).

En algunos países, existen mecanismos para la reevaluación posterior al otorgamiento. En los Estados Unidos, por ejemplo, se puede cuestionar la validez de una patente sobre la base de antecedentes en el arte previo. No obstante, estos procedimientos han sido de uso infrecuente[105] en los Estados Unidos y pueden llevar mucho tiempo (y generar gastos, en particular, honorarios de abogados). Además de otros organismos, la OEP también cuenta con procedimientos posteriores al otorgamiento[106]. El uso de estos procedimientos es particularmente intenso en áreas de alta actividad de patentamiento, y la posibilidad de oposición crece con el valor de la patente[107].

La disponibilidad de procedimientos administrativos posteriores al otorgamiento también es importante para mejorar la calidad de las patentes que se conceden, dado que, en términos generales, estos procedimientos se pueden completar a un costo menor y en menos tiempo que los procedimientos judiciales.

En resumen, es aconsejable que las leyes nacionales dispongan mecanismos de oposición previos y/o posteriores al otorgamiento de la patente. Se puede lograr una significativa mejora en la eficacia de dichos mecanismos si las solicitudes de las patentes publicadas, o sus resúmenes, incluyen todos los datos pertinentes para la identificación del objeto de la solicitud. En particular, las oficinas de patentes deben exigir que todas las solicitudes de patentes (y sus resúmenes) vinculadas con productos farmacéuticos incluyan el DCI, si se dispone del mismo.

## 3.2. Normas y procedimientos para el examen

Los países pueden adoptar diferentes tipos de medidas para mejorar la calidad de las patentes que se conceden en el sector farmacéutico y en otros sectores. Si bien el Acuerdo sobre los ADPIC prohíbe la discriminación entre campos de la tecnología (artículo 27.1), una diferenciación justificada es viable[108]. Esto es particularmente cierto en el área de la salud pública, como indica la Declaración de Doha sobre el Acuerdo sobre los ADPIC y Salud Pública[109]. La diferenciación de la salud pública y, en particular, de los productos farmacéuticos como asuntos que merecen especial atención en términos de la implementación del Acuerdo de los ADPIC, constituye un claro reconocimiento de que, cuando es necesario proteger la salud pública, se puede otorgar un tratamiento diferencial a las patentes vinculadas con la salud pública y otras formas de derechos de propiedad intelectual.

Se pueden establecer normas especiales para la evaluación y concesión de patentes farmacéuticas en las leyes y reglamentos nacionales, como también en las pautas y lineamientos de las oficinas de patentes. Dichas normas pueden incluir la definición de criterios específicos para la aprobación de solicitudes de patentes, como los adoptados por la enmienda a la ley de patentes India de 2005.

Además de disponer criterios para su aplicación por parte de las oficinas de patentes, sería conveniente desarrollar una estrecha cooperación para la evaluación de las solicitudes de patentes farmacéuticas entre, por un lado, los ministerios de salud y las autoridades sanitarias y, por otro, las oficinas de patentes. Asimismo, se puede prever la intervención de autoridades competentes en el área de salud pública. Por ejemplo, en Brasil, una medida provisional tomada por el Presidente (14 de Diciembre de 1999), posteriormente convertida en Ley Federal 10.196 del 14 de Febrero de 2001, introdujo, en el Código de Propiedad Industrial, un requisito de "consentimiento previo" por parte de la Agencia Nacional de Supervisión Sanitaria (ANVISA) para la concesión de patentes farmacéuticas. Paraguay ha establecido un requerimiento similar.

# CONCLUSIONES

Estando o no sujetos al Acuerdo sobre los ADPIC, los países pueden determinar sus propios criterios para evaluar las solicitudes de patentes de manera concordante con sus políticas públicas. Los regímenes patentarios son, por lo general, parte de las estrategias tecnológicas e industriales nacionales, pero también es fundamental que se diseñen de manera congruente con las estrategias de salud pública. En particular, es importante que el alcance de la patentabilidad guarde coherencia con las políticas de salud pública, y que los gobiernos tengan conciencia de que la indebida expansión de la patentabilidad puede distorsionar la competencia y reducir el acceso a los medicamentos. Las patentes sobre desarrollos menores se pueden utilizar, efectivamente, para desalentar u obstaculizar la competencia, dado que los productores de genéricos, los agentes de compra y los consumidores, particularmente en los países en desarrollo, por lo general carecen de recursos financieros y técnicos esenciales para oponerse a patentes otorgadas incorrectamente o para defenderse frente a reclamos por infracciones.

El análisis y los criterios manifestados en este documento tienen el propósito de brindar una orientación general para las oficinas de patentes y otros organismos que participan en el examen de patentes farmacéuticas, de manera tal que dicho examen sea concordante con la legislación de patentes y a la vez congruente con los objetivos de salud pública, en particular, con el derecho de todos de acceder a los medicamentos. Dichas pautas deben ser posteriormente perfeccionadas y ajustadas a la legislación nacional, según corresponda.

Como se ha analizado anteriormente, es improbable que los siguientes tipos de solicitudes de patentes de producto sean admisibles:

- Una nueva sal, éster, éter o polimorfo, incluyendo hidratos y solvatos, de una entidad química existente.
- Un enantiómero individual de una entidad química existente
- Una nueva combinación de dos o más principios activos que ya están disponibles como entidades individuales.
- Una nueva forma de administración que permita una nueva ruta de administración (por ejemplo, una forma inyectable cuando ya existe un comprimido oral).
- Una forma de administración de liberación controlada cuando ya existe una forma de administración de liberación no controlada.
- Una nueva ruta de una forma de administración existente (por ejemplo, la administración por vía intravenosa de un fármaco cuando ya está aprobada su administración por vía subcutánea)
- Un cambio en la formulación.

Para poder implementar estas pautas o conservar la aptitud para determinar los criterios de evaluación de las patentes farmacéuticas, los países no deben adherir a instrumentos internacionales[110] que puedan erosionar las flexibilidades que actualmente concede el Acuerdo sobre los ADPIC para ese fin, tal como la capacidad de definir el concepto de invención y los criterios para aplicar los estándares de patentabilidad, sobre todo, con respecto al nivel del paso inventivo.

Un requisito indispensable para abordar el tema de las solicitudes de patentes desde una perspectiva de salud pública es, obviamente, capacitar adecuadamente y retener en las oficinas de patentes a los examinadores calificados. La capacitación suministrada por las oficinas de patentes de países desarrollados puede aumentar los conocimientos técnicos de los examinadores, pero también puede transmitir estándares de evaluación que conduzcan a una indebida expansión del alcance de la patentabilidad de los productos farmacéuticos.

Finalmente, los examinadores de patentes deben ser concientes que las decisiones que toman, aunque parezcan de naturaleza técnica, pueden tener consecuencias muy concretas sobre la vida y salud de la gente, ya que patentes otorgadas de manera incorrecta pueden ser utilizadas para limitar indebidamente la competencia y restringir el acceso a medicamentos necesarios.

# NOTAS

1 Ver Velasquez and Boulet, 1999. Para un análisis legal detallado de los estándares mínimos del Acuerdo sobre los ADPIC, ver el Proyecto de UNCTAD-ICTSD sobre Derechos de Propiedad Intelectual y Desarrollo Sustentable, "Resource Book on TRIPS and Development", Cambridge University Press, 2005 (disponible en http://www.iprsonline.org/unctadictsd/ResourceBookIndex.htm).

2 Ver el Proyecto de UNCTAD-ICTSD sobre Derechos de Propiedad Intelectual y Desarrollo Sustentable, "Intellectual Property Rights: Implications for Development"; Documento de Análisis de Política, Ginebra, 2003.

3 Comisión sobre Derechos de Propiedad Intelectual (2002)

4 Ver Correa (2004)

5 National Institute for Health Care Management (2002).

6 Ver Barton (2004)

7 Sobre las funciones del sistema de patentes, ver Public Health, Innovation and Intellectual Property Rights, Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Organización Mundial de la Salud (también disponible en www.who.int) del año 2006 (en adelante, "CIPIH").

8 Véase, p.ej., Comisión Federal de Comercio (FTC) (2003); Jaffe and Lerner (2004); Correa, 2001a.

9 El número de nuevas entidades moleculares (NEM) aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) disminuyó de manera drástica desde mediados de la década del 90 (de 53 en 1996 a un mínimo de 17 en 2002). Ver "CDER, NDAs approved in calendar years 1990-2004 by therapeutic potential and chemical type". United States Food and Drug Administration, 22 de Marzo de 2005 (http://www.fda.gov/cder/rdmt/pstable.htm, accedido el 14 de Noviembre de 2005).

10 CIPIH, p. 17. Sin embargo, en algunos casos, las patentes pueden impedir innovaciones subsiguientes, en particular, cuando se patenta materia resultante de la ciencia fundamental. Ver, p.ej., Commission on Intellectual Property Rights, 2002; Sampath, 2005, p.29.

11 Los ejemplos incluyen el resumen y una o más reivindicaciones a modo de ilustración . No ha habido intención de emitir juicio sobre la validez de las patentes mencionadas (o de cualquiera de sus reivindicaciones) en jurisdicciones particulares. Los ejemplos han sido seleccionados con la asistencia de la Lic. Romina Gomez (Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires).

12 Este documento no trata temas relacionados con la patentabilidad de invenciones biotecnológicas farmacéuticamente relevantes, como las vinculadas con los genes o proteínas humanas.

13 Definición del Diccionario "Concise Oxford Dictionary", 1989, pág. 527.

14 Muchas leyes de patentes efectúan tal distinción. Por ejemplo, el Artículo 52 (2) de la Convención Europea de Patentes estipula que "[N]o se considerarán invenciones en el sentido del párrafo 1: (a) los descubrimientos, las teorías científicas y los métodos matemáticos; (b) las creaciones estéticas; (c) los planes, normas y métodos para el ejercicio de actividades intelectuales, de juego o en el ámbito de actividades comerciales, y programas de computación; (d) las presentaciones de información".

15 Ver, por ejemplo, Burnier (1981), pág. 22.

16 La ley de patentes de Argentina contiene el mismo concepto (Artículo 4(a)).

17 Por ejemplo, se interpreta que la Convención Europea de Patentes sólo excluye de la patentabilidad a los descubrimientos como tales. Ver, por ejemplo, Cook (2002), pág. 179.

18 Ver Straus (1996), pág. 187.

19 Ver Artículos 31 y 32 de la Convención. El método de interpretación codificado por esta Convención se ha utilizado ampliamente en la jurisprudencia del GATT/OMC, incluso en lo que concierne al Acuerdo sobre los ADPIC. Ver, como ejemplo, Frankel (2006).

20 Como lo sugieren decisiones de la Oficina Europea de Patentes y del Reino Unido. Ver, por ejemplo, Bently and Sherman (2001), páginas 370-371.

21 Por ejemplo, según la legislación estadounidense, "[S]e tendrá el derecho de obtener una patente si la invención no fue conocida o utilizada por terceros dentro de este país, o si no fue patentada o descripta en una publicación impresa en este país o en otro país, previamente a que la inventase el solicitante de la patente, o si la invención fue patentada o descripta en una publicación impresa en este país o en otro, o si hubiese sido de uso público o estado en venta en este país con anterioridad a un año a partir de la fecha de solicitud de la patente en los Estados Unidos de Norteamérica..." (Título 35 U.S.C, Artículo 102). Respondiendo al cuestionamiento sobre el estándar de novedad que se aplica bajo este Artículo, Estados Unidos sostuvo que el Acuerdo sobre los ADPIC no contiene "ninguna disposición que indique cómo los Miembros de la OMC deben definir qué invenciones deben considerarse "nuevas" dentro de sus sistemas nacionales" y que, por consiguiente, su legislación guarda "perfecta coherencia con las disposiciones del Acuerdo sobre los ADPIC" (documento IP/Q3/USA/1, Mayo 1, 1998).

22 Ver abajo.

23 Ver, por ejemplo, la decisión de la División de Oposición de la Oficina Europea de Patentes del 20-1-05 que revoca la EP-B-1049467 (referida a mezclas de "Celecoxib"); ver también in re Benner, 174 F.2d 938, 942 (C.C.P.A. 1949) ([L]as leyes de patentes no han incluido disposiciones que permitan la concesión de una patente sobre un producto anterior sobre la única base del descubrimiento de un nuevo uso de tal producto."); in re Cruciferous Sprout Litig., 301 F.3d 1343, 1349-50 (Fed. Cir. 2002) (el reconocimiento, por parte del inventor, de sustancias que hacen que el brócoli y el coliflor sean particularmente sanos no implica el patentamiento sobre la identificación de semillas de brócoli o sobre el preparado de brócoli como producto alimenticio); ABBOTT LABORATORIES and CENTAL GLASS COMPANY, LTD. vs BAXTER PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC., y BAXTER HEALTHCARE CORP, Tribunal de Apelaciones de los Estados Unidos de Norteamérica para el Circuito Federal, 9 de noviembre de 2006.

24 Hace casi dos décadas, Scherer observó lo siguiente: "en mi vasta experiencia evaluando cerca de 15.000 resúmenes de patentes vinculadas con la investigación.... me ha asombrado observar cuán estrechamente incrementales (¿adaptativas?) son la mayoría de las "invenciones" (Scherer, 1987, p 124).

25 Las "innovaciones incrementales" (contrariamente a las "innovaciones radicales") son modificaciones, tales como mejoras o adaptaciones, de productos y procedimientos existentes. Más allá de su utilidad práctica, el desarrollo de dichas mejoras puede ser obvio para una persona comúnmente versada en la técnica.

26 En un fallo de un tribunal estadounidense, el Juez Bradley afirmó que "[E]l propósito de las leyes [de patentes] nunca fue conceder un monopolio para cada diseño insignificante, para cada atisbo de idea que se le ocurriría, natural y espontánemante, a cualquier mecánico u operador capacitado en el normal transcurso de una producción" (Atlantic Works v. Brady, 107 U.S. (17 Otto) 192, 1883). Cincuenta años después, el Juez Douglas afirmó que, para que un diseño nuevo sea patentable, "debe revelar un destello de genio creativo" (Cuno Engineering Corp., 314 U.S. 84, 51 U.S.P.Q. 1, 1941) (citado en Chisum, Donald and Jacobs, Michael (1992)). No obstante, la política de los Estados Unidos en esta materia ha cambiado de manera significativa desde que estas declaraciones se efectuaron, dado que la oficina de patentes y los tribunales aplicaron un concepto de no obviedad menos riguroso. Ver, p.ej., Federal Trade Commission (FTC) (2003); Jaffe and Lerner (2004).

27 Ver, p. ej., Banco Mundial, 2001, p. 147, que recomienda que los países en desarrollo, en términos generales, apliquen criterios estrictos para el otorgamiento de patentes.

28 No se debe considerar que el hecho de encontrar una solución a un problema es fundamento para la patentabilidad, salvo que la solución resulte no obvia. Para el criterio de "problema-solución" aplicado por la Oficina Europea de Patentes, ver Cook, op.cit, págs. 208-210.

29 El presente documento no trata temas vinculados con la amplitud de las reivindicaciones de patentes, excepto las denominadas "reivindicaciones Markush". Tales temas también merecen un análisis cuidadoso y sistemático. Ver, por ejemplo, Merges (1996), págs. 120-144.

30 Ver Bently and Sherman (2001), págs. 370-371.

31 Ver ejemplos 1 a 10 del Anexo

32 Este ejemplo se refiere al caso en el que no existe un nuevo uso para un producto conocido, con un efecto terapéutico diferente.

33 Por ejemplo, una forma de administración de liberación prolongada.

34 La mayoría de los organismos reguladores no permitirían registrar tal producto salvo que existan beneficios comprobados para el paciente, como una menor incidencia de los efectos adversos o una eficacia prolongada que resulte en una menor frecuencia de la dosificación. En algunos casos, no obstante, las formas de administración de liberación prolongada pueden sumar una variabilidad no deseada.

35 Ver ejemplos 11 a 13 del Anexo

36 Por ejemplo, CIPLA, la empresa farmacéutica de la India, presentó una solicitud bajo el PCT (Tratado de Cooperación de Patentes) para la combinación de tres antiretrovirales: efavirenz (EFV), zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC) y sus análogos. Otro ejemplo es la solicitud presentada por GlaxoSmithKline para la formulación del comprimido de la combinación de zidovudina (AZT) y lamivudina (3TC), también conocida bajo la marca comercial "Combivir".

37 Por ejemplo, en Estados Unidos se concederion reivindicaciones sobre la combinación de aspirina 325 mg. + carisoprodol 200 mg. + fosfato de codeína 16 mg, con fecha de vencimiento 13/08/2002.

38 Ver Patente [2004] de Glaxo Group Ltd. RPC 43. Informe de Casos de Patente, Diseño y Marca Registrada (RPC). El RPC es publicado por Sweet & Maxwell en representación de la Oficina de Patentes (Gran Bretaña).

39 Ver ejemplos 14 a 16 del Anexo

40 Un método de tratamiento médico (o método terapéutico) es un conjunto de pasos, que pueden incluir la administración de un medicamento, aplicados en el organismo humano (o animal) para tratar o curar una enfermedad.

41 Ver un análisis de este tema a continuación.

42 Es posible que un principio activo tenga diferentes usos en diferentes dosis. Por ejemplo, la clonidina se utiliza para tratar la hipertensión en una dosis de 15-300 microgramos dos veces por día; pero se utiliza una dosis de 25 microgramos dos veces por día para la profilaxis de la migraña.

43 Ver ejemplos 17 a 19 del Anexo.

44 'Evergreening' (reverdecimiento) es una estrategia de patentamiento que consiste en obtener patentes sobre modificaciones menores, a veces triviales, de productos o procesos farmacéuticos existentes para prolongar, de manera indirecta, el período de protección de patentes sobre compuestos previamente patentados.

45 Ver Wegner (1994), pág. 283.

46 Las sales pueden afectar la estabilidad, la velocidad de disolución y las propiedades de manufactura (por ejemplo, circulación de polvo en una tolva). Por lo general, los ésteres y los éteres son más solubles en lípidos que las sales, por consiguiente, alteran la penetrabilidad del tejido y, a veces, la velocidad de liberación (por ejemplo, los esteroides tienen potencias tópicas bastante diferentes cuando se los administra como ésteres). En algunos casos, el uso de ésteres puede brindar una ventaja en términos de seguridad y eficacia.

47 Ver, p.ej., Ex parte Kortem, 71 USPQ 173 (1946), citado en Wegner (1994), pág. 283, quien también cita un caso reciente en el que un éster de un alcohol conocido fue considerado patentable porque no se podía inferir que existiese necesariamente la motivación para esterificar.

48 Algunos comentarios sobre esta disposición pueden ser pertinentes en este punto. De acuerdo con esta disposición, si las propiedades no son significativamente diferentes en términos de eficacia, las sales, ésteres y éteres son consideradas la

misma sustancia y, por lo tanto, no se podría otorgar una patente separada. Sin embargo, establecer dichas diferencias con respecto a la eficacia (que no es un efecto técnico, sino el resultado del uso de la sustancia en el cuerpo) no sería suficiente para obtener una patente, dado que en todo caso, se deben cumplir los requisitos de novedad, paso inventivo y utilidad (aplicación industrial). En otras palabras, una mayor eficacia sólo probaría que la sustancia es diferente, y no que es patentable. Un tema importante es cómo determinar una diferencia en eficacia, dado que, al momento de presentar una solicitud de patente, normalmente los ensayos clínicos no están aún disponibles. En los Estados Unidos, por ejemplo, el Tribunal de Apelaciones del Circuito Federal revirtió un fallo, en el caso Brana (51 F.3d 1560, Fed. Cir. 1995), de la Oficina de Marcas y Patentes de ese país (USPTO), sosteniendo que un compuesto era lo suficientemente útil para obtener una patente, aún sin la aprobación de la FDA en esa etapa (la USPTO había rechazado la solicitud de la patente dado que aún no había sido aprobada por la FDA para los ensayos clínicos de Fase II). En un caso más reciente, el Tribunal sostuvo que, como "no existe indicación de que una persona versada en la técnica acepte, sin dudar, [los efectos de los productos medicinales reivindicados], y dado que no se han presentado pruebas que demuestren que los productos reivindicados efectivamente surten esos efectos", el solicitante no pudo demostrar utilidad suficiente y, por consiguiente, no pudo establecer la ejecutabilidad (enablement) (Novak, 306 F.2d. en 928; Rasmusson and Reynolds vs Smithkline Beehcam, 27 de junio de 2005).

49 Ver ejemplos 20 a 23 del Anexo.

50 El procedimiento habitual para descubir nuevos polimorfos es recristalizar el principio activo de diferentes solventes, o bajo diferentes condiciones de recristalización como temperatura o velocidad de agitación.

51 Muchos polimorfos son metaestables, es decir, que eventualmente pueden evolucionar hacia formas más estables, de manera espontánea o intencional (por recristalización)-, lo cual reduce su utilidad desde el punto de vista de la producción y el almacenamiento. Un químico de conocimientos medios que desarrolla una nueva sustancia para uso farmacéutico procurará, -habitualmente, identificar el polimorfo más estable. Sobre algunos aspectos técnicos vinculados con el polimorfismo, ver Dunitz (1995), p. 193-200: Bernstein (1999), p. 3440-3461.

52 Ver, p.ej., Cook, Doyle and Jabbari, 1991, p. 89; Hansen and Hirsch, 1997, p. 113.

53 Ver, p.ej., Cook, Doyle and Jabbari, 1991, p. 90; Grubb, 1999, p. 205.

54 Ver Hansen and Hirsch (1997), p. 112.

55 Ver, por ejemplo, el fallo de la Superintendencia de Industria y Comercio de Colombia, sobre formas cristalinas de atorvastatina (Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, Proceso N° 151-IP-2005. Interpretación prejudicial de las disposiciones previstas en los artículos 1, 4 y 7 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, así como en los artículos 45 y 48 y en la Disposición Transitoria Primera de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, con fundamento en la solicitud formulada por el Consejo de Estado de la República de Colombia, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera. Expediente: N° 2003-00255)

56 Las sustancias que se describen como polimorfos tienen entre sí la misma composición química, mientras que las de un solvato y un no solvato no lo son. Los solvatos que son diferentes tienen composiciones químicas distintas.

57 "Formas polimórficas: Algunas drogas nuevas existen en diferentes formas cristalinas cuyas propiedades físicas difieren. El polimorfismo también puede incluir productos de solvatación o hidratación (también conocidos como pseudopolimorfos) y formas amorfas. En algunos casos, las diferencias entre estas formas podrían afectar la calidad o el desempeño de los nuevos compuestos. Cuando existen diferencias que demuestran afectar el desempeño, la biodisponibilidad o la estabilidad de la droga, se debe especificar el estado sólido adecuado" (Specifications: Test Procedures & Acceptance. Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical substances Q6A, ICH 1999).

58 Como se ha mencionado anteriormente, la reciente reforma de la Ley de Patentes de la India dispone que los polimorfos, entre otros, "se considerarán la misma sustancia, salvo que sus propiedades difieran de manera significativa en términos de eficacia"[ como droga] (Sección 3 (d)).

59 Chinese Guidelines, Chapter 10. Several Provisions for the Examination of Applications for Patent for Invention in the Field of Chemistry

60 http://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/index.htm

61 http://www.european-patent-office.org/legal/gui_lines/e/index.htm

62 Ver ejemplo 24 del Anexo .

63 Sin embargo, un tercero puede solicitar una patente de selección, y no necesariamente el titular de la patente original. Esto puede originar problemas de dependencia de patentes y, eventualmente, provocar la aplicación de licencias obligatorias. Ver Artículo 31(1) del Acuerdo sobre los ADPIC.

64 http://www.patent.gov.uk/patent/reference/biotechguide/index.htm

65 http://www.patent.gov.uk/patent/reference/mpp/ss1-6.pdf

66 Desde el punto de vista del Derecho de Patentes, un compuesto es toda entidad química que se puede diferenciar de otra entidad química de manera fidedigna por medio del suministro de parámetros suficientes y adecuados. Básicamente, los compuestos que tienen la misma composición química son idénticos. Esto no se aplica al caso de formas especiales de compuestos que tienen la misma composición química, si estas formas no se pudiesen obtener, a pesar de conocerse su composición química" (Grubb, 1999, p. 197-199).

67 Cuando una reivindicación anterior, o un documento del arte previo, incluye un rango, por ejemplo, como C1-C4 o 50°C a 75°C de temperatura, todas las posibilidades comprendidas (ej. C2 y C3; 60°C de temperatura) se deben considerar divulgadas y, por consiguiente, no patentables como "selección".

68 La patentabilidad de una selección será procedente en este caso si la ley vigente permite una excepción a los estrictos principios de novedad. Ver, por ejemplo, Cook, op. cit., pág. 291.

69 Una situación diferente se presenta cuando un compuesto se debe producir por medio de un gran número de pasos consecutivos (reacciones químicas). Puede ser inventivo producir este compuesto por medio de otra ruta mucho más eficaz (que comprenda menos pasos), aún si estas reacciones químicas individuales se conocieran como tales para otros compuestos.

70 Ver, p.ej., Grubb, 1999, p. 206.

71 Ver, p.ej., Dratler, §2.03[3].

72 Ver, p.ej., Grubb, 1999, p. 207.

73 La validez de esta patente ha sido cuestionada ante los tribunales argentinos (fallo aún pendiente)

74 Esta situación puede surgir, en particular, en países que no otorgaban protección de patentes a productos farmacéuticos antes que el Acuerdo sobre los ADPIC estableciera la concesión de patentes para todos los campos de la tecnología (Artículo 27.1).

75 Ver ejemplos 25 y 26 del Anexo.

76 Los enantiómeros son "estereoisómeros" cuyas imágenes espejadas no se pueden superponer. Los enantiómeros tienen propiedades físicas y químicas idénticas, excepto en que rotan el plano de luz polarizada en direcciones opuestas y se comportan de manera diferente en un ámbito quiral". Los "esteroisómeros" son compuestos formados por los mismos átomos ligados en la misma secuencia, pero que tienen diferentes orientaciones en el espacio [....]". Ver http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/stereo_e.pdf.

77 Durante la síntesis de moléculas que poseen un centro quiral, siempre se obtienen mezclas que contienen cantidades iguales del par enantiomérico (mezcla racémica), excepto cuando uno de los materiales de partida o reactivos es, en sí, un enantiómero individual. En otras palabras, se formarán mezclas de enantiómeros en proporciones variables sólo si el químico elije deliberadamente materiales de partida o reactivos que son enantiómeros individuales.

78 Ver, p.ej., Hansen and Hirsch, 1997, p. 113. Se calcula que más de un cuarto de los productos farmacéuticos conocidos presentan esta propiedad. Ver, p.ej., Cook, Doyle and Jabbari, 1991, p. 84.

79 Si bien normalmente no se considera que se infringe la patente de un enantiómero aislado por comercializar la mezcla

racémica, promover al enantiómero como más ventajoso que esta última puede hacer que los médicos se inclinen masivamente a recetar el nuevo producto.

80 Ver, p.ej., Grubb, 1999, p. 199-200; Hansen and Hirsch, 1997, p. 113-118. Por ejemplo, el esomeprazol es el enantiómero (S) del omeprazol. Se ha reivindicado una mayor eficacia de este enantiómero por sobre la mezcla racémica del omeprazol (ver, por ejemplo, http://en.wikipedia.org/wiki/Esomeprazole). Otro ejemplo es el citalopram y el escitalopram.

81 En algunos casos, un enantiómero puede tener propiedades útiles que no son las mismas que las del racemato, las que pudieron no haber sido previstas, pero que se encontraban enmascaradas en el racemato por la presencia del otro enantiómero. Dependerá del derecho nacional vigente si la identificación de tales propiedades podrían ofrecer un fundamento para obtener una patente o si se consideraría un descubrimiento no patentable o anticipado en la técnica previa.

82 Por ejemplo, se podría descubrir que un enantiómero produce reacciones adversas, entonces utilizar su imagen especular produciría una ventaja en términos de seguridad. Con frecuencia, sucede que los dos enantiómeros en un par poseen perfiles de seguridad y eficacia diferentes (por ejemplo, 3-hidroxi-tirosina y levodopa. D-dopa es altamente tóxico). El Artículo 10(2)(b) de la Directiva 2001/83/EC (enmendada por la Directiva 2004/27/EC) dispone que para las solicitudes abreviadas presentadas por compañías de genéricos, se considere que las diferentes sales, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo son, esencialmente, drogas similares, salvo que sus propiedades difieran significativamente en términos de seguridad y/o eficacia.

83 Esto se aplica a los isómeros individuales (cis y trans) que son componentes de la mezcla existente.

84 Ver ejemplos 27 a 34 del Anexo.

85 Un ejemplo es el nelfinavir y su metabolito activo M8.

86 Cuando un metabolito activo de un producto conocido se registra en el organismo de salud, es posible que se solicite un conjunto de nuevos datos de seguridad y eficacia, similar al que se generó para el compuesto original. Existen casos en los que un metabolito activo se registra para un uso diferente al de la droga original (por ejemplo, el primer uso del temazepam, metabolito activo del diazepam, es hipnótico, mientras que el primer uso del diazepam es ansiolítico).

87 Algunos ejemplos: el enalapril es convertido , por esterasas, en enalaprilat activo; el valaciclovir es convertido, por esterasas, en aciclovir activo; la levodopa es convertida, por dopa decarboxilasa, en dopamina activa; el fosamprenavir cálcico es una prodroga del amprenavir, un antiretroviral inhibidor de proteasa

88 En algunos casos, la prodroga podría producir beneficios por poder ser administrada con mayor facilidad que el compuesto activo.

89 En el Reino Unido, por ejemplo, se sostuvo que las ventas de hetacilina, un aducto acetónico de la ampicilina que era inmediatamente hidrolizado en el organismo a ampicilina, infringían la patente de ampicilina, por ser "ampicilina disfrazada" (Grubb (1999), pág. 211).

90 Ver, por ej., Grubb (1999), p. 212-213. La decisión, no obstante, no invalidó la patente del metabolito activo, cuando éste es producido por una vía diferente a la metabólica. Otro conflicto surgió con respecto a una patente de Bristol Myers que protegía el monohidrato de cefalosporina, que se metaboliza en el organismo a partir del semi -hidrato desarrollado por Zenith. Ver, por ejemplo, Soto Vázquez, Cárdenas y Espinosa, Parra Cervantes y Cassaigne Hernández (2001), p.54.

91 Ver ejemplos 35 a 40 del Anexo .

92 La profesión médica no es una industria, como lo afirma el histórico fallo de la Corte Suprema Federal Alemana en Operation for baldness (38 BGHZ 313, 1968 GRUR 142). Ver, por ejemplo, Thomas (2003), p.850.

93 Ver Thomas (2003), p. 870.

94 http://www.jpo.go.jp/tetuzuki_e/t_tokkyo_e/Guidelines/PartVII-3.pdf.

95 http://www.european-patent-office.org/legal/gui_lines/e/c_iv_4_2.htm.

96 Un ejemplo conocido de una patente sobre un "segundo uso" está vinculado con el citrato de sildenafil. Otro ejemplo es la zidovudina, desarrollada como droga anticancerígena y luego protegida por una patente como droga contra el HIV.

97 Como lo exige la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados.

98 Consejo de Apelaciones de la EPO, 10 de Noviembre de 1986, Caso número: T 0289/84 - 3.3.1, Solicitud número: EP80104029.

99 La formulación de estas reivindicaciones, que se considera fueron introducidas por primera vez por la oficina de patentes suiza, es del tipo "uso de x para la fabricación del producto y para tratar la enfermedad z". Ver ejemplos 41 y 42 del Anexo.

100 Sin embargo, esta fórmula padece de "objeción lógica por carecer de novedad, dado que reivindica el uso del compuesto para la preparación de un medicamento, y normalmente, el medicamento en sí es el mismo al ya utilizado para la primera indicación farmacéutica" (Grubb (1999), p. 221)

101 Otras medidas pueden incluir la reducción del estándar legal para probar la invalidez de una patente en los tribunales. Por ejemplo, en los Estados Unidos, dicho estándar consiste, actualmente, en una "prueba clara y convincente", lo cual es mucho más difícil que el estándar de "preponderancia de la prueba". Ver, p.ej., FTC (2003); Pamela Samuelson, Legally Speaking: Why Reform the U.S. Patent System?, 47Communications of the ACM, Junio 2004, disponible en www.sims.berkeley.edu/~pam/papers/cacm%20patent%20reform.pdf. La calidad de las patentes también se puede mejorar si se crea la obligación de que el solicitante informe sobre el otorgamiento o rechazo de solicitudes de patentes extranjeras equivalentes (como lo permite el Artículo 29.2 del Acuerdo sobre los ADPIC) y estableciendo formas de describir el arte previo en la memoria descriptiva de las patentes. También se pueden utilizar mecanismos de revisión de pares. Por ejemplo, bajo el proyecto de The Community Patent Review (http://dotank.nyls.edu/communitypatent) se propone establecer un sistema para que los investigadores estén informados cuando se publiquen solicitudes de patentes en áreas de su especialidad. De esta manera, los investigadores podrían utilizar un boletín electrónico para anunciar cualquier publicación anterior que pudiese ser relevante. Este proyecto ha estado bajo la consideración de la Oficina de Patentes y Marcas estadounidense y está respaldado por algunas empresas estadounidenses de envergadura, como IBM (ver Editorial, Nature, 441, 256, 18 de Mayo de 2006).

102 Asimismo, si se invalida una patente como resultado de una oposición legal, la decisión beneficiaría a todos los competidores en un campo dado, e incentivaría a todos los posibles desafiantes para que logren un acuerdo con el titular del derecho en lugar de soportar solos los costos del litigio.

103 FTC, 2003, p. 8. Orrin Hatch y Patrick Leahy, presidentes del panel de propiedad intelectual del Senado de los Estados Unidos, introdujeron, en Agosto de 2006, la Patent Reform Act of 2006, la que, para evitar excesivos litigios, propone un sistema mejorado de "oposición post-otorgamiento" que permitiría a terceros cuestionar la validez de una patente ante un consejo de jueces administrativos dentro de la Oficina de Patentes.

104 Cuando se presenta una solicitud para una patente sobre el compuesto por primera vez, no se dispone normalmente de una INN, la cual se asigna posteriormente en el proceso de desarrollo.

105 FTC, op. cit, p. 27. Actualmente hay iniciativas en USA para introducir cambios en la ley de patentes inter alia, para que el procedimiento posterior a la concesión resulte más efectivo. Ver http://www.law.com/jsp/article.jsp?id=1124109330603. Ver también Bill S.3818 presentado por los Senadores Hatch y Leahy.

106 En el caso de la India, de acuerdo con la Ley de Patentes modificada, y contrariamente a lo que dispone la Ley de Patentes de 1970, es posible oponerse a una patente antes de su otorgamiento, pero los procedimientos completos para la oposición sólo pueden comenzar luego del otorgamiento de la patente.

107 Ver Harhoff y Reitzig (2002).

108 En un caso de la OMC entre las Comunidades Europeas y Canadá, se sostuvo que: "El artículo 27 prohíbe solamente la discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país. El artículo 27 no prohíbe las auténticas excepciones destinadas a resolver problemas que pueden existir sólo en ciertas áreas de productos. Además, en la medida en que la prohibición de la discriminación limita de hecho las posibilidades de centrarse en determinados productos para poner en práctica algunas de las políticas nacionales importantes a las que se refieren los artículos 7 y 8.1, ello puede muy bien constituir una limitación deliberada en vez de una frustración de la consecución de un objetivo." (WT/DS114/R, 17 March 2000, para 7.92).

109 WT/MIN(01)/DEC/W/2, 14 de Noviembre de 2001, disponible en www.wto.org.

110 Con respecto a las iniciativas para la armonización del derecho sustantivo de patentes, ver Carlos Correa (2005).

# ANEXO

## • EJEMPLO 1

*Oral administration forms of a medicament containing Pantoprazole*
Patent number: HK1005851
Publication date: 1999-01-29

The invention relates to oral presentation forms for pantoprazole, which consist of a core, an intermediate layer and an outer layer which is resistant to gastric juice.

*Claims*

1. An orally administrable medicament in pellet or tablet form which is resistant to gastric juice, and in which each pellet or tablet consists of a core in which active compound or its physiologically-tolerated salt is in admixture with binder, filler and, optionally, a member selected from the group consisting of another tablet auxiliary and a basic physiologically-tolerated inorganic compound, an inert water-soluble intermediate layer surrounding the core and an outer layer which is resistant to gastric juice, wherein the active compound is pantoprazole, the binder is polyvinylpyrrolidone and/or hydroxypropylmethylcellulose and, optionally, the filler is mannitol.

## • EJEMPLO 2

*Oral pharmaceutical multiple unit tableted dosage form*
Patent number: WO 96/01623
Publication date: 1996-01-25

A new pharmaceutical multiple unit tableted dosage form containing omeprazole or one of its single enantiomers or an alkaline salt of omeprazole or one of its single enantiomers, a method for the manufacture of such a formulation, and the use of such a formulation in medicine.

*Claims*

1. An oral pharmaceutical multiple unit tableted dosage form comprising tablet excipients and individually enteric coating layered units of a core material containing active substance in the form of omeprazole or one of its single enantiomers or an alkaline salt of omeprazole or one of its single enantiomers, optionally mixed with alkaline compounds, covered with one or more layer(s), of which at least one is an enteric coating layer, whereby the enteric coating layer has mechanical properties such that the compression of the individual units mixed with the tablet excipients into the multiple unit table ted dosage form does not significantly affect the acid resistance of the individually enteric coating layered units.

2. A table ted dosage form according to claim 1, wherein the acid resistance of the individually enteric coating layered units is in coherence with the requirements on enteric coated articles defined in the United States Pharmacopeia.

3. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the acid resistance of the individually enteric coating layered units does not decrease more than 10 % during the compression of the individual units into the multiple unit tableted dosage form.

4. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the enteric coating layer covering the individual units comprises a plasticized enteric coating layer material.

5. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the enteric coating layer covering the individual units has a thickness of at least 10pin.

6. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the individually enteric coating layerèd units are further covered with an over-coating layer comprising pharmaceutically acceptable excipients.

7. A tableted dosage form according to claim 1, wherein the active substance is a magnesium salt of omeprazole having a degree of crystallinity which is higher than 70 % as determined by X-ray powder diffraction.

## • EJEMPLO 3

*Didanosine granula composition and its preparation method*
Patent number: CN1565422 (WO0003696)
Publication date: 2005-01-19

The invention discloses an AIDS drug didanosine granula compostion and its preparation method, the particle composition comprises therapeutic effective dosage of inosine, acid preparation, filler and binder.

*Claims*

1. An enteric coated pharmaceutical composition comprising a core in the form of a tablet and having an enteric coating surrounding said core, said core comprising an acid labile medicament, a binder or filler, a disintegrant, and a lubricant, said enteric coating comprising a methacrylic acid copolymer, and a plasticizer, and imparting protection to said core so that said core is afforded protection in a low pH environment of 3 or less while capable of releasing medicament at a pH of 4.5 or higher.

## • EJEMPLO 4

*Extended release formulation containing Venlafaxine*
Patent number: EP0797991
Publication date: 1997-10-01

This invention relates to a 24 hour extended release dosage formulation and unit dosage form thereof of venlafaxine hydrochloride, an antidepressant, which provides better control of blood plasma levels than conventional tablet formulations which must be administered two or more times a day and further provides a lower incidence of nausea and vomiting than the conventional tablets.

*Claims*

1. An encapsulated, extended release formulation of venlafaxine hydrochloride comprising a hard gelatin capsule containing a therapeutically effective amount of spheroids comprised of venlafaxine hydrochloride, microcrystalline cellulose and hydroxypropylmethylcellulose coated with ethyl cellulose and hydroxy propylmethylcellulose.

## • EJEMPLO 5

*Antibiotic preparations*
Patent number: GB1479655
Publication date: 1977-07-13

A powder which may be dispersed in water to yield an orally administerable pharmaceutical composition comprises (a) particles of particle size 5 to 500Á comprising a water- soluble acid addition salt of an in vivo hydro- lysable ester of a penicillin or cephalosporin which has an amino-group in the acetylamino- side chain which particles are at least 50% coated with a pharmaceutically acceptable water-insoluble coating agent and (b) a water- soluble salt of a weak organic acid, the weight ratio (a):(b) being from 5:1 to 1:5. The salt (b) may be included within the penicillin, or cephalosporin particles. The antibiotic may be ampicillin phthalidyl ester hydrochloride or ampicillin pivaloyloxy- methyl ester hydrochloride. The weak acid salt may be disodium citrate or trisodium citrate. The coating agent may be ethyl cellulose, poly(dimethylaminoethylmethacrylate) or poly- (vinyl acetal diethylaminoacetate). Other in- gredients specified include monmorillonite clay, preservative, flavouring and caster sugar.

*Claims*

1. A powder which may be reconstituted into an orally administrable pharmaceutical composition in suspension or solution form by the addition of water which powder contains (a) fine particules of a water-soluble acid addition salt of aninsivo hydrosable ester of a penicillin or cephalosporin which has an amino group in the acylamino side chain and which fine particles are substantially or wholly coated by a pharmaceutically acceptable water-insoluble coating agent, (b) a water-soluble salt of a weak organic acid and (c) conventional carriers; the weight ratio of penicillin or cephalosporin derivative to water-soluble salt of a weak organic acid being from 5:1 to 1:5.

## • EJEMPLO 6

*Celecoxib compositions*
Patent number: WO0032189
Publication date: 2000-06-08

Pharmaceutical compositions are provided comprising one or more orally deliverable dose units, each comprising particulate celecoxib in an amount of about 10 mg to about 1000 mg in intimate mixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients. The compositions are useful in treatment or prophylaxis of cyclooxygenase-2 mediated conditions and disorders.

*Claims*

1. A pharmaceutical composition comprising one or more orally deliverable dose units, each comprising particulate celecoxib in an amount of about 10 mg to about 1000 mg in intimate mixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients, wherein a single dose unit, upon oral administration to a fasting subject, provides a time course of blood serum concentration of celecoxib characterized by at least one of
   (a) a time to reach 100 ng/ml not greater than about 0.5 h after administration;
   (b) a time to reach maximum concentration (TmaX) not greater than about 3 h after administration;
   (c) a duration of time wherein concentration remains above 100 ng/ml not less than about 12 h;
   (d) a terminal half-life (Tl, 2) not less than about 10 h; and
   (e) a maximum concentration (Cmax) not less than about 200 ng/ml.

2. A composition of Claim 1 wherein the time course of blood serum concentration of celecoxib is characterized by a T. a, not greater than about 3 h, preferably not greater than about 2 h, and more preferably not greater than about 1.7 h, after administration.

3. A composition of Claim 1 wherein the Cmax is not less than about 200 ng/ml, preferably not less than about 400 ng/ml.

4. A pharmaceutical composition comprising one or more orally deliverable dose units, each comprising particulate celecoxib in an amount of about 10 mg to about 1000 mg in intimate mixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients, and having relative bioavailability not less than about 50%, preferably not less than about 70%, by comparison with an orally delivered solution containing an equivalent amount of celecoxib.

5. A pharmaceutical composition comprising one or more orally deliverable dose units, each comprising particulate celecoxib in an amount of about 10 mg to about 1000 mg in intimate mixture with one or more pharmaceutically acceptable excipients, and having a distribution of celecoxib particle sizes such that Duo If the particles is less than 200 pLm, preferably less than 100 urn, more preferably less than 40 nm, and most preferably less than 25 um, in the longest dimension of said particles.

## • EJEMPLO 7

*Oral pediatric Trimethobenzamide formulations and methods*
Patent number: WO03072021A2
Publication date: 2003-09-04

Oral pediatric trimethobenzamide compositions and methods for treating and controlling nausea and/ or vomiting are disclosed in warm blooded animals, especially humans including children. The oral pediatric trimethobenzamide compositions and methods of the present invention are believed to be at least as effective as a 200 mg intramuscular I.M. trimethobenzamide HC1 injectable formulation when administered at a dose of about 100 mg. In addition, an oral pediatric composition containing about 120 mg of trimethobenzamide HC1 is belived to be uniquely approximately bioequivalent to a 200 mg intramuscular I.M. trimethobenazamide HC1 injectable formulation when administered at a dose of about 100 mg.

*Claims*

1. An oral pediatric trimethobenzamide composition for treating and controlling nausea and/ or vorniting in a child comprising trimethobenzainide and a suitable phannaceutical excipient, wherein said oral pediatric trimethobenzamide composition is at least about as effective as a 200 mg intramuscular (I.M.) trimethobenzamide HCl injectable formulation when administered in a dose of about 100 mg to treat and control nausea and/or vomiting.

2. An oral pediatric trimethobenzamide composition of claim 1, wherein said trimethobenzamide is present in an amount greater than 120 mg.

## • EJEMPLO 8

*Taxol for use in cancer therapy*
Patent number: EP0584001
Publication date: 1994-02-23

The invention concerns products containing taxol for use in cancer therapy. According to this invention, the products contain an anti-neoplastically effective amount of taxol and sufficient medications to prevent severe anaphylactic-like reactions and are formulated and packaged for separate or sequential or simultaneous use in cancer therapy with a patient over a period of about 24 hours or less. These products find application in the treatment of all types of cancers, treatable by taxol.

*Claims*

1. Products containing an anti-neoplastically effective amount of taxol and sufficient medications to prevent severe anaphylactic-like reactions formulated and packaged for separate or sequential or simultaneous use in cancer therapy with a patient over a period of about 24 hours or less.

## • EJEMPLO 9

*Pharmaceutical composition*
Patent number: WO2004010993
Publication date: 2004-02-05

The instant invention provides a pharmaceutical composition comprised of a cholesterol absorption inhibitor and an HMG-CoA reductase inhibitor, one or more anti-oxidants, microcrystalline cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate and lactose. The composition need not contain ascorbic acid in order to obtain desirable stability.

*Claims*

1. A pharmaceutical composition comprised of from 1% to 20% by weight of ezetimibe; from 1% to 80% by weight of simvastatin; and from 0. 01% to 2% by weight of BHA.
2. The composition of claim 1 comprised of from 1.25% to 10% of ezetimibe, and from 1% to20% of si mvastatin.
3. The composition of claim 2 comprised of from5% to 10% of simvastatin.
4. The composition of claim 1 comprised of 0.01% to 0.05% of BHA
5. The composition of claim 4 comprised of about 0.02% of BHA
6. The composition of claim 1 further comprised of 0.2% or less by weight of propyl gallate.
7. The composition of claim 6 comprised of from 0.001% to 0.05% by weight of propyl gallate.

## • EJEMPLO 10

*Modified release ibuprofen dosage form*
Patent number: WO2006039692
Publication date: 2006-04-13

The present invention is a solid dosage form for oral administration of ibuprofen comprising a modified release formulation of ibuprofen which provides an immediate burst effect and thereafter a sustained release of sufficient ibuprofen to maintain blood levels at least 6.4 g/ml over an extended period of at least 8 hours following administration of a single dose. The dosage form releases ibuprofen at a rate sufficient to initially deliver a effective amount of ibuprofen within about 2.0 hours following

administration. The dosage form then subsequently delivers the remaining amount of ibuprofen at a relatively constant rate sufficient to maintain a level of ibuprofen over a predetermined delivery period of for at least 8 hours.

Claims

1. A solid dosage form for modified oral administration of ibuprofen comprising: a hydrophilic polymer; 300 to 800 mg of ibuprofen in the solid dosage form uniformly dispersed in said polymer; a dissolution additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 10% to 35% by weight of the ibuprofen, said dissolution additive comprising an alkali metal salt, an amino acid having a neutral to alkaline side chain, croscarmellose or a salt thereof, or a combination of any two of such dissolution additives; and an inert formulation additive dispersed in said hydrophilic polymer in an amount in the range of 15% to 75% by weight of the ibuprofen, said formulation additive comprising microcrystalline cellulose, silica, magnesium stearate, stearic acid, lactose, pre-gelatinized starch, dicalcium phosphate or a combination of any of them, wherein at least 20% of the ibuprofen is released within 2 hours following oral administration or exposure to an agitated aqueous medium of a single dosage unit, then thereafter releases ibuprofen at a relatively constant rate over a period of at least 8 hours, and wherein at least 70% of the ibuprofen is released over a period of not more than 14 hours following such administration or exposure.

2. The solid dosage form of claim 1, wherein ibuprofen is present in each dosage form in an amount of about 300 mg, 400 mg or 600 mg.

---

- **EJEMPLO 11**

---

*Novel combination*
Patent number: US 20050065176
Publication date: 2005-03-24

*Combinations comprising*
a) an activator of soluble guanylate cyclase and
b) an inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE) are useful for treating hypertension.

*Claims*

1. The use of a combination of an activator of soluble guanylate cyclase and an inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE) for the preparation of a medicament for the palliative, curative or prophylactic treatment of a cardiovascular or metabolic disorder.

11. A pharmaceutical composition comprising an activator of soluble guanylate cyclase and an inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE).

12. A pharmaceutical combination for simultaneous, separate or sequential administration for treating hypertension, comprising an activator of soluble guanylate cyclase and an inhibitor of angiotensin converting enzyme (ACE).

## • EJEMPLO 12

*Pharmaceutical composition containing a statin and aspirin*
Patent number: EP1071403 B1
Publication date: 2005-07-27

A pharmaceutical composition is provided which is useful for cholesterol lowering and reducing the risk of a myocardial infarction, which includes a statin, such as pravastatin, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin or fluvastatin, in combination with aspirin, in a manner to minimize interaction of aspirin with the statin and minimize side effects of aspirin. A method for lowering cholesterol and reducing risk of a myocardial infarction employing such composition is also provided.

*Claims*

1. A pharmaceutical composition comprising a statin cholesterol lowering agent and aspirin in a formulation to reduce statin:aspirin interaction wherein the statin and aspirin are formulated together in a bilayered tablet, the aspirin being present in a first layer, and the statin being present in a second layer.

2. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the layer containing the statin also includes one or more buffering agents.

3. The pharmaceutical composition as defined in claim 1 wherein the tablet includes a core and a coating layer surrounding said core and wherein one of the statin and aspirin is present in the core and the other is present in the coating layer surrounding the core.

## • EJEMPLO 13

*Composition comprising a tramadol compound and acetaminophen and its use*
Patent number: EP0566709 B1
Publication date: 1998-12-08

This invention relates to a composition comprising a tramadol material and acetaminophen, and its use. As used herein tramadol refers to various forms of tramadol. The compositions are pharmacologically useful in treating pain and tussive conditions. The compositions are also subject to less opioid side-effects such as abuse liability, tolerance, constipation and respiratory depression. Furthermore, where the components of the compositions are within certain ratios the pharmacological effects of the compositions are superadditive (synergistic).

*Claims*

1. A pharmaceutical composition comprising a tramadol compound and acetaminophen.
2. The pharmaceutical composition of claim 1 wherein the the tramadol compound and acetaminophen are in a ratio that is sufficient to provide a synergistic pharmacological effect.

## • EJEMPLO 14

*Composition comprising 5-[4-[2-(n-methyl-n-2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione*
Patent number: WO9855122
Publication date: 1998-12-10

A pharmaceutical composition comprising Compound (I), characterised in that the composition comprises

2 to 12 mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form and optionally a pharmaceutically acceptable carrier therefor, the use of such a composition in medicine, processes for the preparation of such a composition and intermediate composition useful in such a process.

*Claims*

1. A pharmaceutical composition comprising 5-[4-[2-(N-methyl-N-(pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (hereinafter 'Compound (I)'), characterised in that the composition comprises 2 to 12 mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form and optionally a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

2. A composition according to claim 1, which comprises 2 to 4mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form.

3. A composition according to claim 1, which comprises 4 to 8mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form.

4. A composition according to claim 1, which comprises 8 to 12 mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form.

5. A composition according to claim 1, which comprises 2 mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form.

6. A composition according to claim 1, which comprises 4 mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form.

7. A composition according to claim 1, which comprises 8 mg of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form.

## • EJEMPLO 15

*High dose ibandronate formulation*
Patent number: US2004121007
Publication date: 2004-06-24

The invention relates to a high dose oral formulation of bisphosphonates and to a process for the preparation of such formulations.

*Claims*

1. A pharmaceutical composition containing as active substance up to about 250 mg of bisphosphonates or a pharmaceutically acceptable salt thereof for oral application.

4. A pharmaceutical composition according to claim 1 comprising the equivalent of 150 mg bisphosphonates or a pharmaceutically acceptable salt thereof as active substance.

5. A pharmaceutical composition according to claim 1 comprising the equivalent of 100 mg bisphosphonates or a pharmaceutically acceptable salt thereof as active substance.

6. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the active substance is ibandronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

## • EJEMPLO 16

*Dosage forms and method for ameliorating male erectile dysfunction*
Patent number: WO9528930
Publication date: 1995-11-02

Pyschogenic impotence or erectile dysfunction can be identified in psychogenic male patients and can be ameliorated, without substantial undesirable side effects, by sublingual administration of apomorphine dosage forms that contain about 2.5 to about 10 milligrams of apomorphine and dissolve within a time period of about 2 to about 5 minutes.

*Claims*

1. A method of ameliorating erectile dysfunction in a psychogenic male patient which comprises administering to said patient apomorphine or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof sublingually prior to sexual activity, and in an amount sufficient to induce an erection adequate for vaginal penetration but less than the amount that induces nausea.

2. The method in accordance with claim 1 wherein the amount of apomorphine administered is in the range of about 2.5 milligrams to about 10 milligrams.

3. The method in accordance with claim 1 wherein the amount of apomorphine administered is in the range of about 25 to about 60 micrograms per kilogram of body weight.

4. The method in accordance with claim 1 wherein apomorphine is administered as the hydrochloride salt.

## • EJEMPLO 17

*Salts of amlodipine*
Patent number: GB19860008335
Publication date: 1993-04-30

Improved pharmaceutical salts of amlodipine, particularly the besylate salt, and pharmaceutical compositions thereof. These salts find utility as anti-ischaemic and anti-hypertensive agents.

*Claims*

1. The besylate salt of amlodipine.

## • EJEMPLO 18

*Paroxetine methanesulfonate*
Patent number: GB2336364
Publication date: 1999-10-20

Paroxetine methanesulfonate is a novel compound having pharmaceutical activity. It may be obtained as a 1:1 solvate with acetonitrile and it can be converted to paroxetine hydrochloride.

*Claims*

1. Paroxetine methanesulfonate.

## • EJEMPLO 19

*Bisulfate salt of HIV protease inhibitor (atazanavir)*
Patent number: US6087383
Publication date: 2000-07-11

The present invention provides the crystalline bisulfate salt of the formula which is found to have unexpectedly high solubility/dissolution rate and oral bioavailability relative to the free base form of this azapeptide HIV protease inhibitor compound.

*Claims*

1. The bisulfate salt having the formula

2. A pharmaceutical dosage form comprising the bisulfate salt of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

## • EJEMPLO 20

*Intermediates and process for preparing olanzapine*
Patent number: EP0831098
Publication date: 1998-03-25

The present invention provides a process for preparing olanzapine and intermediates therefor.

*Claims*

1. A compound which is an olanzapine dihydrate.

2. A compound of Claim 1 wherein the dihydrate is an intermediate for preparing Form II olanzapine.

3. A compound of Claim 1 wherein the dihydrate is crystalline Dihydrate B olanzapine polymorph having a typical x-ray powder diffraction pattern as represented by the following interplanar spacings (d) as set forth in Table 2:

## • EJEMPLO 21

*Crystalline polymorphic form of irinotecan hydrochloride*
Patent number: WO03074527
Publication date: 2003-09-12

This invention relates to a novel crystalline polymorphic form of irinotecan hydrochloride. A process for preparing this novel polymorphic form, pharmaceutical compositions comprising it as an active ingredient and the use of the same and its pharmaceutical compositions as a therapeutic agent is also within the scope of the present invention.

*Claims*

1. Polymorphic form of crystalline irinotecan hydrochloride of formula:
   EMI21.1 characterized by providing an X-ray powder diffraction pattern comprising20 angle values of about 9.15 ; about 10.00 ; about 11.80 ; about 12.20 ; about 13.00 and about 13.40.

## • EJEMPLO 22

*Ranitidine*
Patent number: US4521431
Publication date: 1985-06-04

A novel crystal form of ranitidine (N-[2-[[[5-(dimethylamino)methyl]-2-furanyl]methyl]thio]ethyl-N'-methy l-2-nitro-1,1-ethenediamine) hydrochloride, designated Form 2, and having favorable filtration and drying characteristics, is characterized by its infra-red spectrum and/or by its x-ray powder diffraction patterns.

*Claims*
Form 2 ranitidine hydrochloride characterised by an infra-red spectrum as a mull in mineral oil showing the following main peaks [table omitted]

## • EJEMPLO 23

*Cephadroxil monohydrate*
Patent Number: US4504657
Publication date: 1985-03-12

A novel crystalline monohydrate of 7-[D-a-amino-a(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3-cephem-4-carboxylic acid is prepared and found to be a stable useful form of the cephalosporin antibiotic especially advantageous for pharmaceutical formulations.

*Claims*
1. Crystalline 7-[D-.alpha.-amino-.alpha.-(p-hydroxyphenyl)acetamido]-3-methyl-3-cephem-4 -carboxylic acid monohydrate exhibiting essentially the following x-ray diffraction properties:

<tb>Line Spacing d(A)
<tb> Relative Intensity
<tb>1 8.84 100
<tb>2 7.88 40
<tb>3 7.27 42

## • EJEMPLO 24

*Heterocyclic compounds*
Patent number: GB2078719
Publication date: 1982-01-13

Fungicidal compounds of the formula [ ] wherein R1 is an optionally substituted-alkyl, -cycloalkyl, -aryl or -aralkyl group, Y1 and Y2 are =CH- or =N-; and salts, metal complexes, ethers and esters thereof.

*Claims*
1. A compound selected from the group consisting of compounds having the formula: III [omitted] wherein R1 is selected from the group consisting of: phenyl or benzyl substituted with one or more of the following: halogen, alkyl or haloalkyl each containing from 1 to 5 carbon atoms, alkoxy or haloalkoxy each containing from 1 to 4 carbon atoms, nitro, cyano, hydroxy, alkylthio containing from 1 to 40 carbon atoms, vinyl, phenyl or phenoxy; and wherein the alkyl moiety of

the benzyl is unsubstituted, or substituted with alkyl containing from 1 to 4 carbon atoms, phenyl or chlorophenyl, Y1 and Y2 are =CH or .=N; and salts, metal complexes, methyl, ethyl, propyl, butyl, phenyl, benzyl, p-chlorobenzyl, allyl and propargyl ethers and acetate, pivaloate, benzoate, tosylate and mesylate esters thereof.

## • EJEMPLO 25

*Substantially pure enantiomers of 2-azabicyclo(2,2,1)hept-5-en-3-one*
Patent number: US5498625
Publication date: 1996-03-12

Lactams of 1-amino-3-carboxylic acid cyclic compounds are produced in enantiomeric form, together with an enantiomer of the corresponding ring-opened amino-acid or ester, by reaction of the racemic lactam with a novel lactamase. The products are useful in the synthesis of chiral carbocyclic nucleotides. The enantiomer is preferrably 2-azabicyclo(2.2.1)hept-5-en-3-one. It is desirable to isolate the enantiomer comprising predominantly the (+) enantiomer and a residual amount of the (-) enantiomer, wherein the (+) enantiomer is present in an enantiomeric excess of at least about 88% over the (-) enantiomer or the enantiomer comprising predominantly the (-) enantiomer and a residual amount of the (+) enantiomer, wherein the (-) enantiomer is present in an enantiomeric excess of at least about 98% over the (+) enantiomer.

*Claims*

1. 2-Azabicyclo(2,2,1)hept-5-en-3-one, comprising predominantly the (+) enantiomer and a residual amount of the (-) enantiomer, wherein the (+) enantiomer is present in an enantiomeric excess of at least about 88% over the (-) enantiomer

2. The 2-azabicyclo-[2,2,1]hept-5-en-3-one of claim 1, formed by a process comprising the steps of reacting a racemate of 2-azabicyclo(2.2.1)hept-5-en-3-one with an enzyme having lactamase activity or a microorganism having lactamase activity which stereoselectively cleaves the (-) enantiomer thereby forming the (-) enantiomer of 4-amino-cyclopent-2-ene-1-carboxylic acid or an ester thereof, and then isolating the 2-azabicyclo(2.2.1)hept-5-en-3-one having an enantiomeric excess of the (+) enantiomer.

## • EJEMPLO 26

*New enantiomers and their isolation*
Patent number: EP0347066B1
Publication date: 1995-03-15

Thenovel(+)-enantiomerof1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4min-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile as well as acid addition salts thereof are described as valuable antidepressants, geriatrics or in the treatment of obesity and alcoholism. Novel intermediates and a method for the preparation of the (+)-enentiomer as well as the racemic mixture are described.

*Claims*

1. (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile having the general formula and non-toxic acid addition salts thereof.

6. A method for the preparation of a compound as defined in claim 1, which comprises, converting(-)-4-[4-(dimethylamino)-1-(4'-fluorophenyl)-1-hydroxy-1-butyl]-3-(hydroxy methyl)benzonitrile or a

monoester thereof in a stereoselective way to (+)-1-(3-dimethylaminopropyl)-1-(4'-fluorophenyl)-1,3-dihydroisobenzofuran-5-carbonitrile which is isolated as such or as a non-toxic acid addition salt thereof

## • EJEMPLO 27

*Terfenadine*
Patent number US 6509353
Publication date: 2003-01-21

Methods and pharmaceutical compositions employing a terfenadine metabolite and a leukotriene inhibitor for the treatment or prevention of inflammation or allergic disorders, such as asthma, or symptoms thereof. Also included are methods and compositions employing a terfenadine metabolite, a leukotriene inhibitor, and a decongestant for the treatment or prevention of inflammation or allergic disorders, such as asthma, or symptoms thereof.

*Claims*

1. A method for treating or preventing a condition responsive to leukotriene inhibition in a human which comprises administering to a human in need of such treatment or prevention a therapeutically effective amount of terfenadine metabolite, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a therapeutically effective amount of a leukotriene inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

## • EJEMPLO 28

*1-phenyl-2-dimethylaminomethyl cyclohexane compounds used for the therapy of depressive symptoms, pain, and incontinence*
Patent number: WO2004009067
Publication date: 2004-01-29

The invention relates to metabolites of [2-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamine as free bases and/or in the form of physiologically acceptable salts, corresponding medicaments, the use of [2-(3-methoxyphenyl)-cyclohexylmethyl]-dimethylamine and the metabolites thereof for producing a medicament used for treating depressions, and methods for treating depressions.

*Claims*

1. Use of :
   -3- (2-dimethylaminomethyl-ciclohexyl) - phenol(1R,2R)-3- (2-dimethylaminomethyl-cycloexyl) - phenol [...]

   optionally in the form of their racemates, their pure stereoisomers, in particular enantiomers or diastereomers, or in the form of mixtures of the stereoisomers, in particular the enantiomers or diastereomers, in any desired mixture ratio; in the form shown or in the form of their acids or their bases or in the form of their salts, in particular the physiologically acceptable salts, or in the form of their solvates, in particular the hydrates; for the preparation of a medicament for treatment of depressions.

## • EJEMPLO 29

*N3 Alkylated Benzimidazole derivatives as MEK inhibitors*
Patent number: WO03077855
Publication date: 2003-09-25

Disclosed are compounds of the formula (I) and pharmaceutically acceptable salts and prodrugs thereof, wherein W, t, R<1>, R<2>, R<7>, R<9>, R<10>, R<11> and R<12> are as defined in the specification. Such compounds are MEK inhibitors and useful in the treatment of hyperproliferative diseases, such as cancer and inflammation, in mammals. Also disclosed is a method of using such compounds in the treatment of hyperproliferative diseases in mammals, and pharmaceutical compositions containing such compounds.

*Claims*

1. A compound of the formula [Formula omitted]

   and pharmaceutically accepted salts, prodrugs and solvates thereof, wherein: Rl, R2, R9 and R10 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, nitro, trifluoromethyl, difluoromethoxy, trifluoromethoxy,azido,-[...].

## • EJEMPLO 30

*Prodrugs of carbonic anhydrase inhibitors*
Patent number: US5095026
Publication date: 1992-03-10

Prodrugs are prepared of the carbonic anhydrase inhibitors 2-benzothiazolesulfonamide, hydroxymethazolamide, and dichlorphenamide. The prodrugs link a water soluble compound to the pharmacologically active carbonic anhydrase inhibitor through an enzymatically or hydrolytically degradable bond.

*Claims*

1. Prodrugs of 2-benzothiazolesulfonamide carbonic anhydrase inhibitors (CAI) having the formula:

   wherein Z is a water soluble carrier, and A is a moiety which when attached to said 2-benzothiazolesulfonamide will still retain CAI activity and which can also form an enzymatically cleavable bond with Z .

2. The prodrugs of claim 1 wherein the water soluble carrier Z is selected from the group consisting of monosaccharides and 6-carboxylic acid derivatives of monosaccharides.

## • EJEMPLO 31

*Controlled release pharmaceutical composition containing midodrine and/or desglymidodrine*
Patent number: WO0174334A1
Publication date: 2001-10-11

Novel controlled release pharmaceutical compositions for oral use containing midodrine and/or its active metabolite desglymidodrine. The novel compositions are designed to release midodrine and/or desglymidodrine after oral intake in a manner which enables absorption to take place in the gastrointestinal tract so that a relatively fast peak plasma concentration of the active metabolite desglymidodrine is obtained followed by a prolonged and relatively constant plasma concentration of desglymidodrine. Also disclosed is a method for treating orthostatic hypotention and/or urinary incontinence, the method comprising administration to a patient in need thereof of an effective amount of midodrine and/or desglymidodrine in a composition according to the invention.

*Claims*

1. A controlled release pharmaceutical composition for oral use comprising midodrine (ST 1085) or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or its active metabolite desglymidodrine (ST 1059) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the composition being adapted to release midodrine and/or desglymidodrine in such a manner that a relatively fast peak plasma concentration of desglymidodrine is obtained and that a therapeutically effective plasma concentration of desglymidodrine is maintained for at least about 9 hours such as, e.g. at least about 10 hours, at least about 11 hours, at least about 12 hours, at least about 13 hours, or at least about 14 hours.

## • EJEMPLO 32

*Pharmaceutically active morpholinol*
Patent number: US6274579
Publication date: 2001-08-14

New active isomer of bupropion morpholinol metabolite.

*Claims*

1. (+)-(2S,3S)-2-(3-chlorophenyl)-3,5,5-trimethyl-2-morpholinol or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof.

2. Pharmaceutical compositions comprising a compound according to claim 1 or pharmaceutically acceptable salts and solvates thereof together with one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents or excipients.

## • EJEMPLO 33

*Antihistaminic 11-(4-piperidylidene)-5H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]-pyridines [Loratadine]*
Patent number: US4282233
Publication date: 1981-08-04

11-(4-Piperidylidene)-5H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]-pyridines and their 5,6-dihydro derivatives are disclosed. The compounds are useful as antihistamines with little or no sedative effects.

*Claims*

1. A compound of the formula

wherein the dotted line represents an optional double bond; X is hydrogen or halo; and wherein Y is --COOR or SO2 R; with the proviso that when Y is --COOR, R is C1 to C12 alkyl, substituted C1 to C12 alkyl, phenyl, substituted phenyl, C7 to C12 phenylalkyl, C7 to C12 phenylalkyl wherein the phenyl moiety is substituted or R is -2,-3, or -4 piperidyl or N-substituted piperidyl wherein the substituents on said substituted C1 to C12 alkyl are selected from amino or substituted amino and the substituents on said substituted amino are selected from C1 to C6 alkyl, the substituents on said substituted phenyl and on said substituted phenyl moiety of the C7 to C12 phenylalkyl are selected from C1 to C6 alkyl and halo, and the substituent on said N-substituted piperidyl is C1 to C4 alkyl; and with the proviso that when Y is SO2 R, R is C1 to C12 alkyl, phenyl, substituted phenyl, C7 to C12 phenylalkyl, C7 to C12 phenylalkyl wherein the phenyl moiety is substituted, wherein the substituents on said substituted phenyl and said substituted phenyl moiety of the C7 to C12 phenylalkyl are selected from C1 to C6 alkyl and halo.

7. 11-(N-carboethoxy-4-piperidylidene)-8-chloro-6,11-dihydro-5H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2-b]-pyridine [The active metabolite of loratadine is descarboethoxyloratadine (DCL) ]

## • EJEMPLO 34

*Antihistaminic8-(halo)-substituted6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridines*
Patent number: US4659716
Publication date: 1987-04-21

Disclosed are 7- and/or 8-(halo or trifluoromethyl)-substituted-6,11-dihydro-11-(4-piperidylidene)-5H-ben zo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridines and the pharmaceutically acceptable salts thereof, which possess antihistaminic properties with substantially no sedative properties. Methods for preparing and using the compounds and salts are described.

*Claims*

1. A compound of the formula

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X represents Cl or F.

## • EJEMPLO 35

*Methods of treating HIV infection*
Patent number: WO2005058237
Publication date: 2005-06-30

The invention includes methods of treating HIV infection in a patient where the method includes administration of an antibody to TNF-alpha and an antibody to interferon-gamma to the patient and administering antiretroviral therapy to a patient. The invention further includes methods of treating HIV infection in a patient where the method comprises administration of an antibody to TNF-alpha and an antibody to alpha interferon to the patient and administering antiretroviral therapy to a patient. The invention further includes a method of treating HIV infection in a patient where the method includes administering an antibody to alpha interferon and antiretroviral therapy to a patient. The invention further includes a method of treating an HIV infection in a patient where the method comprises administering a chimeric TNF-alpha receptor and anti-retroviral therapy to a patient.

*Claims*

1. A method of treating an HIV infection in a treatment experienced patient, the method comprising administering an effective amount of a chimeric tumor necrosis factor alpha receptor.

2. The method of claim 1, wherein the chimeric tumor necrosis factor alpha receptor is administered by the route selected from the group consisting of intramuscularly, intravenously, intradermally, cutaneously, subcutaneously, ionophoretically, topically, locally, orally, rectally and inhalation.

3. The method of claim 1, wherein the chimeric tumor necrosis factor alpha receptor is selected from the group consisting of a chimeric tumor necrosis factor alpha receptor comprising a 55 kDa tumor necrosis factor alpha receptor and a chimeric tumor necrosis factor alpha receptor comprising a 75 kDa tumor necrosis factor alpha receptor.

4. The method of claim 1, wherein the treatment experienced patient is further administered an effective amount of an antiretroviral therapy.

## • EJEMPLO 36

*Intraoral dosing method of administering trifluorobenzodiazepines, propoxyphene, and nefazodone*
Patent number: US5504086
Publication date: 1996-04-02

A method of therapeutically administering certain BZ1 specific trifluorobenzodiazepines in order to maximize the BZ1 effects and minimize the BZ2 effects on the human central nervous system in order to maximize the anti-anxiety, anticonvulsant and hypnotic effects and minimize the ataxic and incoordination effects of the drug. Also, a method of sublingual administration of trifluorobenzodiazepines and certain other compounds, such as propoxyphene and nefazodone, in order to decrease unwanted metabolites.

*Claims*

1. A method for administering nefazodone compound to the human central nervous system wherein a therapeutically effective amount of said compound is sublingually or buccally administered to a human, the improvement comprising the steps of: a. selecting a lipid soluble compound comprising 2-(3-(4-(3-chlorophenyl)-1-piperazinyl)propyl)-5-ethyl-2,4-dihydro-4-(2-ph enoxyethyl)-)3H-1,2,4-

triazol-3-one hydrochloride that has one or more unwanted or aversive metabolites comprising m-chlorophenylpiperazine that are increased by portal vein entry to the liver; b. placing said compound in a suitable sublingual or buccal formulation; c. sublingually or buccally administering a therapeutically effective amount of said sublingual or buccal formulation so as to bypass the portal vein entry to the liver and thereby to decrease the formation of the unwanted metabolites; d. increasing the ratio of nefazodone to the unwanted metabolite m-chlorophenylpiperazine made available to the central nervous system; and e. utilizing this sublingual or buccal method over a period of one or more doses to achieve sustained high levels of the nefazodone relative to the unwanted metabolite m-chlorophenylpiperazine.

## • EJEMPLO 37

*Method for inhibiting bone resorption*
Patent number: EP0998292B1
Publication date: 2001-11-21

Disclosed are methods for inhibiting bone resorption in mammals wile minimizing the occurrence of or potential for adverse gastrointestinal effects. Also disclosed are pharmaceutical compositions and kits for carrying out the therapeutic methods disclosed herein.

*Claims*

1. Use of alendronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a mixture thereof, for the manufacture of a medicament for inhibiting bone resorption in a human wherein said medicament is adapted for oral administration, in a unit dosage form which comprises from about 8.75 mg to 140 mg of alendronic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, on an alendronic acid active weight basis, according to a continuous schedule having a periodicity from about once every 3 days to about once every 16 days.

## • EJEMPLO 38

*Ibandronic acid for the promotion of the osseointegration of endoprostheses*
Patent number: EP1135140B1
Publication date: 2005-08-31

The invention relates to use of ibandronic acid (1-hydroxy-3-(N-methyl-N-pentyl)aminopropyl-1,1-diphosphonic acid) or physiologically compatible salts or esters thereof for improving the osseointegration of cement-free anchored endoprostheses. Ibandronate or salts thereof is applied for a short time immediately after insertion of an endoprosthesis, with the surprising result that secondary stability of the implant is obtained in only 5 weeks or less after the operation.

*Claims*

1. Use of ibandronic acid or physiologically compatible salts or esters thereof for the manufacture of medicaments for improving the osseointegration of cement-free anchored endoprostheses by short term application directly after the operation and for a period of two to four weeks.

2. Use according to claim 1 characterized in that ibandronte is in a form for application at a dosage of 1 to 100 µg/kg body weight.

3. Use according to claim 1 or 2, characterized in that ibandronate in solution form is in a form for parental application with a content of active substance of 0.01 to 20 mg.

## • EJEMPLO 39

*Terfenadine metabolites and their optically pure isomers for treating allergic disorders*
Patent number: WO9403170A1
Publication date: 1994-02-17

A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I): wherein Z is COOH, COOCH3 or CH2OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in an anti-histaminic treatment which does not induce any significant cardiac arrhythmia, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) to a human patient.

*Claims*

1. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I

   wherein Z is COOH, COOCH3 or CH2OH, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in an anti-histaminic treatment which does not induce any significant cardiac arrhythmia, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula I to a human patient.

## • EJEMPLO 40

*Methods for the treatment of mental disorders*
Patent number: WO0113905A2
Publication date : 2001-03-01

The anti-allergic medication comprising loratadine or a metabolite of loratadine

*Claims*

1. A method for treating a patient suffering from a mental disorder, comprising administering an effective amount of an anti-allergic medication to said patient to diminish the symptoms of said mental disorder.

2. The method of Claim 1, wherein said mental disorder is selected from the group consisting of depression, alcoholism, weight management disorders, social disorder, impotence/sexual dysfunction, panic and obsessive/compulsive disorder.

3. The method of Claim 2, wherein said anti-allergic medication is loratadine or a metabolite of loratadine.

9. The method of Claim 5, wherein said metabolite of loratadine is desloratadine

## • EJEMPLO 41

*Treating premenstrual or late luteal phase syndrome*
Patent number: EP0386117
Publication date: 1990-09-12
Abstract (as contained in application WO8903692)

Compositions useful in the treatment of disturbances of appetite, disturbances of mood, or both,

associated with premenstrual syndrome, as well as methods of use therefor. The compositions include serotoninergic drugs, such as d-fenfluramine and fluoxetine.

Claims

1. Use of one or more serotonin-mediated neurotransmission enhancing drugs for themanufacture of a medicament for treatingdisturbances of mood, disturbances of appetite,or both, associated with premenstrual syndromein women.

6. Use of a drug selected from the group consisting of a monoamine oxidase inhibitor, lithium andtryptophan and a drug selected from the group consisting of d-fenfluramine, d,l-fenfluramine, chlorimipramine, cyanimipramine, fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, femoxetine, cianopramine, ORG 6582, RU 25591 andLM5008, lS-4S-N-methyl-4-(3,4 dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-l- naphthylamine, DU 24565, indalpine, CGP 6085/A, WY 25093, alaprociate, zimelidine, trazodone, amitriptyline imipramine, trimipramine, doxepin, protiptyline, nortiptyline and dibenzoxazepine; b. tryptophan and a drug selected from the group consisting of: metergoline, methysergide, cyproheptadine, deprenyl, isocarboazide, phenelzine, tranylcypromine, furazolidone, procarbazine, moclobemide and brofaromine; c. a drug selected from the group consisting of fluoxetine, paroxetine, cyanimipramine, fluvoxamine, citalopram, femoxetine, cianopramine, ORG 6582, RU 25591, LM 5008, lS-4S-Nmethyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4- tetrahydro-l-naphthylamine, DU 24565, indapline, CGP 6085/A, WY 25093, alaprociate, zimelidine, trazodone, amitriptyline, imipramine, trimipramine, doxepin, protriptyline, nortriptyline, dibenzoxazepine, and a drug selected from the group consisting of metergoline, methysergide, and cyproheptadine; or d. d-fenfluramine, d,l-fenfluramine or chlorimipramine and a drug selected from the group consisting of fluoxetine, fluvoxamine, citalopram, femoxetine, paroxetine, cianopramine, ORG 6582, RU 25591, LM5008, lS-4S-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4- tetrahydro-l-naphthylamine, DU 24565, indalpine, CGP 6085/A, WY 25093, alaprociate, zimelidine, trazodone cyanimipramine, amitriptyline, imipramine, trimipramine, doxepin, protriptyline, and dibenzoxazepine; all for the manufacture of a medicament for treating disturbances of mood, disturbances of appetite, or both, associated with premenstrual syndrome, in a woman having premenstrual syndrome.

## • EJEMPLO 41

*Use of carbazole compounds for the treatment of congestive heart failure*
Patent number: EP0808162
Publication date: 1997-11-26
Abstract (as contained in application WO9624348)

A method of treatment using a compound of formula (I), wherein R1 is hydrogen, lower alkanoyl of up to 6 carbon atoms or aroyl selected from benzoyl and naphthoyl; R2 is hydrogen, lower alkyl of up to 6 carbon atoms or arylalkyl selected from benzyl, phenylethyl and phenylpropyl; R3 is hydrogen or lower alkyl of up to 6 carbon atoms; R4 is hydrogen or lower alkyl of up to 6 carbon atoms, or when X is oxygen, R4 together with R5 can represent -CH2-O-; X is a valency bond, -CH2, oxygen or sulfur; Ar is selected from phenyl, naphthyl, indanyl and tetrahydronaphthyl; R5 and R6 are individually selected from hydrogen, fluorine, chlorine, bromine, hydroxyl, lower alkyl of up to 6 carbon atoms, a -CONH2-group, lower alkoxy of up to 6 carbon atoms, benzyloxy, lower alkylthio of up to 6 carbon atoms, lower alkysulphonyl of up to 6 carbon atoms and lower alkylsulphonyl of up to 6 carbon atoms; or R5 and R6 together represent methylenedioxy; or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably carvedilol, alone or in conjunction with one or more other therapeutic agents, said agents being selected from the group consisting of ACE inhibitors, diuretics, and cardiac glycosides for decreasing

mortality resulting from congestive heart failure (CHF) in mammals, particularly humans.

*Claims*

10. The use of carvedilol for the manufacture of a medicament for decreasing mortality resulting from congestive heart failure in mammals according to the following regimen:

    (a) administering a pharmaceutical formulation which contains either 3.125 or 6.25 mg carvedilol per single unit for a period of 7 - 28 days. given once or twice daily,

    (b) administering thereafter a pharmaceutical formulation which contains 12.5mg carvedilol per single unit for a period of additional 7 - 28 days, given once or twice daily and

    (c) administering finally a pharmaceutical formulation which contains either 25.0 or 50.0 mg carvedilol per single unit, given once or twice daily as a maintenance dose.

12. Use of a compound according to claim 1 for the preparation of a medicament for the treatment of CHF to be administered in a daily maintenance dose of 10 - 100 mg. said medicament being administered in incremental dosage schems comprising three dose regimens. the first regimen comprising administering an amount of 10 30 % of the daily maintenance dose of the compound for a period of 7 -28 days.

## REFERENCIAS

*BARTON, JOHN* (2004), Pharmaceutical R&D needs new financial paradigms, WHO Bulletin, October 2004, 82 (10).

*BENTLY L. AND SHERMAN B.* (2001), Intellectual property law, Oxford University Press.

*BERNSTEIN J.* (1999), 'Concomitant polymorphs', Angew. Chem. Int. Ed 38, p. 3440-3461.

*BURNIER D.* (1981), La notion de l'invention en droit Européen des Brevets, Université de Lausanne, p. 22.

*CHISUM, DONALD AND JACOBS, MICHAEL* (1992), Understanding intellectual property law, New York: Matthew Bender, p. 2-14/2-15.

*COMMISSION ON INTELLECTUAL PROPERTY RIGHTS* (2002), Integrating intellectual propert rights and development policy, London, (available at www.iprcommission.org).

*COOK, TREVOR, DOYLE, CATHERINE AND JABBARI, DAVID* (1991), Pharmaceuticals biotechnology & The Law, Stockton Press, New York.

*COOK, TREVOR* (2002), A User's Guide to Patents, Butterworths, London.

*CORREA, CARLOS* (2001a), Trends in drug patenting. Case studies, Corregidor, Buenos Aires.

*CORREA, CARLOS* (2001b), Health and Intellectual Property rights, WHO Bulletin 2001, 79 (5).

*CORREA, CARLOS* (2004), Ownership of knowledge-the role of patents in pharmaceutical R&D, WHO Bulletin October 2004, 82 (10 ).

*CORREA, CARLOS* (2005), An agenda for patent reform and harmonization for developing countries, Paper presented at the Bellagio Dialogue on "Intellectual Property and Sustainable Development: Revising the agenda in a new context" , ICTSD, 24 - 28 September 2005, Bellagio, Italy, available at www.ictsd.org.

*DRATLER, JAY* (1999), Intellectual property law, commercial, creative, and industrial property, Law Journal Press.

*DUNITZ, J.* (1995), 'Disappearing polymorphs' , Acc. Chem. Res. 28, p. 193-200.

*FRANKEL, SUSY* (2006), WTO application of the "customary rules of interpretation of public international law" to intellectual property, Virginia Journal of International Law, vol 46, No. 2, p. 365-431.

*Federal Trade Commission (FTC)* (2003), To promote innovation: the proper balance of competition and patent law policy, available at htpp://www.ftc.gov.

*GRUBB, PHILIP* (1999),. Patents for chemicals, pharmaceuticals and biotechnology. Fundamentals of global law, practice and strategy, Clarendon Press, Oxford.

*HANSEN, BERND AND HIRSCH, FRITJOFF* (1997), Protecting inventions in chemistry. Commentary on chemical case law under the European Patent Convention and the German Patent Law, WILEY-VCH, Weinheim.

*HARHOFF D. AND REITZIG, M.* (2002), Determinants of Opposition Against EPO Patent Grants: The Case of Biotechnology and Pharmaceuticals, International Journal of Industrial Organization, 2004.

*JAFFE, ADAM B. AND LERNER, JOSH* (2004), Innovation and Its Discontents : How Our Broken Patent System is Endangering Innovation and Progress, and What to Do About It, Princeton University Press.

*MERGES, ROBERT AND NELSON, RICHARD* (1996), "On limiting or encouraging rivalry in technical progress: the effect of patent-scope decisions", in The Sources of economic Growth, Harvard University Press, Cambridge/London.

*NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH CARE MANAGEMENT* (2002), Changing patterns of pharmaceutical innovation, Washington D.C.

*SAMPATH, GEHL* (2005), Breaking the fence: can patent rights deter biomedical innovation in 'technology followers?, UNU/INTECH, Discussion paper Series, 2005-10, p. 29.

*SCHERER, F.M.* (1987), 'Comment' on R.E. Evenson, "International Invention: Implications for Technology Market Analysis", In Zvi Griliches, ed. R&D, Patents, and Productivity, University of Chicago and National Bureau of Economic Research, Chicago.

*SOTO VÁZQUEZ, CÁRDENAS Y ESPINOSA, PARRA CERVANTES Y CASSAIGNE HERNÁNDEZ* (2001), Protección a la inventiva farmacéutica.

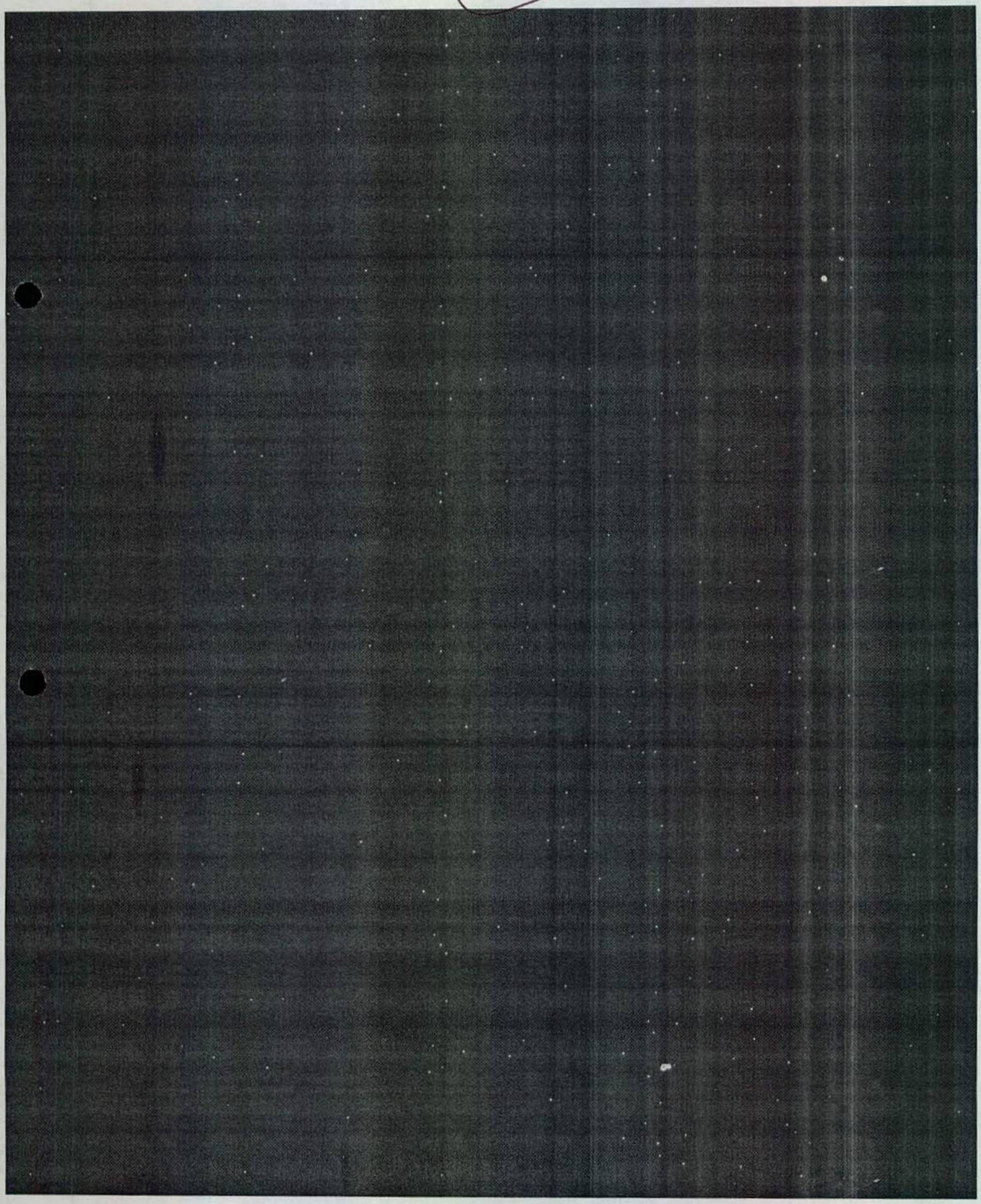
*STRAUS, JOSEPH* (1996), Implications of the TRIPs Agreement in the field of patent law, in F-K Beier and G Schricker, From GATT to TRIPs-The Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Max Planck Institute for Foreign and International Patent, Copyright and Competition Law, Munich.

*THOMAS, DANIEL* (2003), Patentability problems in medical technology, IIC, vol. 34. No. 8 p. 847-994.

*VELASQUEZ, G. AND BOULET, P.* (1999), Essential drugs in the new international economic environment, WHO Bulletin, 77, No. 3.

*WEGNER, HAROLD* (1994), Patent law in biotechnology, chemicals & pharmaceuticals, Stockton, Chippenham.

*WORLD BANK* (2001), Global Economic Prospects and the Developing Countries 2002, Washington, D.C.



# Practical Considerations for Using Evidence of Unexpected Synergistic Results in Patent Prosecution

**Author:** Kevin Tamm, Managing Editor, *University of Cincinnati Law Review*

## I. Distinguishing a Patent Over the Prior Art with Unexpected Synergistic Results

The Federal Circuit and USPTO have set a high bar for an inventor to overcome a finding of obviousness in a patent application by using evidence of unexpected synergistic results. Synergy by itself is not enough to overcome an examiner's *prima facie* case for obviousness; instead, the synergy must be *unexpected* or *surprising* and the applicant must show that it could not have been predicted based upon the cited references. Broad disclosures of synergy in the prior art weigh toward a finding of obviousness. Additionally, evidence of synergy over a broad range of compositions or components in the prior art, or in the application at issue, weighs toward a finding of obviousness. To show unexpected results, an applicant must provide a side-by-side comparison of the claimed invention with the closest prior art and explain why the results would have been unexpected by one of ordinary skill in the art.[1]

More often than not, arguments against obviousness based on unexpected synergy fail. However, in *Ex Parte Morgan*, 2012 WL 4500673 (Bd. Pat. App. & Interf. Sept. 27, 2012), the applicants successfully distinguished the invention over inventions in two pieces of prior art where it was shown that "peak metabolic readings" obtained in the two prior art references were in fact significantly lower than those obtained in the application at issue.[2] In *Ex Parte Ashmore*, 2012 WL 170662 (Bd. Pat. App. & Interf. Jan. 17, 2012), the applicants successfully distinguished the invention from the prior art with a declaration stating "those skilled in the art of biocide formulation and testing ... would have been aware that biocide synergy is not predictable." Additionally, the prior art at issue disclosed that some, not all, combinations may exhibit a synergistic effect.[3]

To show synergy, the applicant must prove the invention exhibits more than mere additive effects. The effectiveness of the combination should be shown vs. the individual components, and the effectiveness also should be shown over what the closest cited prior art suggests. In *Ex Parte Quadranti*, 25 U.S.P.Q.2d 1071, (Bd. Pat. App. & Interf. May 22, 1992), the Board found evidence of unexpected synergy to be unpersuasive stating:

> ***[G]eneralizations such as the Colby formula[4] are not particularly useful in determining whether synergism has been demonstrated, since the formula inherently results in expectation of less than additive effect for combination of herbicides***, since there is no evidence that such approach is considered valid by significant number of ordinarily skilled workers in relevant area of technology, and since it could be

Follow

> reasonably argued that in most cases, additive or better than additive results could be expected for combination of herbicides. (emphasis added).

However, in *Ex Parte Mudge*, 2010 WL 4670640 (Bd. Pat. App. & Interf. Nov. 16, 2010), the Board found the invention nonobvious in light of evidence of synergism, where the combination of prior art taught the claimed invention, but where neither piece of prior art disclosed synergistic activity. The Board stated:

> [The prior art] are relied on for their teaching that green dye or pigment Blue 15 can be applied to brown dead lawn areas in turfgrass to restore the desired green appearance. ***No synergistic activity is disclosed*** . . . . The cited prior art discloses coloring of turf grass but does not disclose that the coloring has a synergistic fungicidal effect in combination with a phosphorus acid, as claimed. (emphasis added).

## II. Scope of the Claimed Invention

The claimed invention must be commensurate in scope with the unexpected synergistic results provided in the specification or in a declaration. Parties often fail to show how the data evidencing synergy is commensurate in scope with the subject matter claimed. However, if an applicant demonstrates that an embodiment has an unexpected result and provides an adequate basis to support the conclusion that the other embodiments falling within the claim will behave in the same manner, this will generally establish that the evidence is commensurate with the scope of the claims. [5] In *Ex Parte Giles*, 2010 WL 227990 (Bd. Pat. App. & Interf. Jan. 20, 2010), the applicants failed to show that the claims were commensurate in scope with the data evidencing synergy. The Board stated:

> Appellants' data is not ***commensurate in scope*** with the subject matter of claim 1. For example, the claims encompass a compound of claim 1 having any stereochemistry, while the purported evidence of unexpected results is drawn only to the one enantiomer, (-)-L-OddC... Appellants ***have not provided any evidence*** that the ordinary artisan would expect the different enantiomers to have the same activity . . . . (emphasis added).

In *Ex Parte Helvoort, et al.*, 2010 WL 2642006 (Bd. Pat. App. & Interf. June 30, 2010), the Board found that the evidence of unexpected results was not commensurate in scope with the claims stating:

> [T]he results set forth in the Specification and the van Helvoort Declaration are limited to "specific amounts and ratios of active agents." ***The method of claim 19 is not limited to the administration of any specific amount of active agent or the administration of active agents in any specific ratio of concentrations.*** Accordingly, Appellants' evidence of unexpected results . . . is not commensurate in scope with the claimed invention. (emphasis added).

Similarly, in *Ex Parte Kokko*, 2009 WL 3816886 (Bd. Pat. App. & Interf. Nov. 12, 2009), the Board found the appellant was not specific in describing and arguing evidence of unexpected synergy. The Board stated:

Follow

> The Appellant, however, does not explain with any reasonable degree of specificity how the relied-upon evidence shows unexpected results. To show unexpected results the Appellant must provide a side-by-side comparison of the claimed invention with the closest prior art which is commensurate in scope with the claims, and explain why the results would have been unexpected by one of ordinary skill in the art, and the Appellant has not done so.

Finally, in *Ex Parte Peyton*, 1996 WL 33103152 (Bd. Pat. App. & Interf. Jan. 1, 1996), the Board found the claims broader than the synergy disclosed in the specification and stated:

> In this regard, the tested compositions referred to in appellants' specification involve the blends of very specific copolymers .... ***The appealed claims, however, are much broader in scope, covering numerous other OMA copolymer components*** .... Thus, we find no adequate basis for concluding that the great number of compositions included by the appealed claims would behave in the same manner as the tested compositions. (emphasis added).

## III. Declarations

Declarations evidencing synergy can aid in overcoming the Examiner's *prima facie* case for obviousness; however, to be effective a declaration should provide *objective evidence* or *point to where in the Specification* data is presented that shows the results obtained using the claimed composition are unexpectedly better than those obtained with the compositions of the *closest* prior art. Arguments supporting unexpected results cannot take the place of a declaration providing objective evidence or noting in the specification why the results are unexpected.

Declarations must be specific and should refer to factual data in the Specification. In *Ex Parte Levy et al.*, 2010 WL 4913982 (Bd. Pat. App. & Interf. Nov. 30, 2010), the Board stated:

> [T]he Warwick Declaration is not evidence of unexpected results as ***it does not provide evidence or point to where in the Specification data is presented that shows that the results obtained using the claimed composition are unexpectedly better than those obtained with the compositions of the closest prior art.*** (emphasis added).

Similarly, in *Ex Parte Cheney,et al.*, 2008 WL 5371880 (Bd. Pat. App. & Interf. Dec. 22, 2008), the Board found the declaration supporting unexpected synergy to be unpersuasive. The Board stated:

> [T]he data provided in the Miner Declaration do not show results obtained with tapioca alone without polyacrylic beads and thus it cannot be determined from the data provided whether synergistic results are obtained with the combination . . . . ***Unexpected results must be established by factual evidence, and Appellants have not provided evidence of unexpectedly superior skin feel*** . . . . (emphasis added).

Thus, based on the preceding cases and *Ex Parte Cameron et al.*, 2010 WL 4138402 (Bd. Pat. App. & Interf. Oct. 18, 2010), the specification should explicitly provide and explain the unexpected synergistic results and compare them to individual elements in the prior art. The Board in *Ex Parte Cameron* stated:

Follow

> [T]he Specification does not provide any explanation or discussion relating the study results to the conclusion that the results indicated a marked synergistic interaction between the drugs. ***In particular, what is missing from the Specification is a discussion of why the reported results reflect a synergistic interaction between the tested drugs rather than merely reflecting an additive effect resulting from administering two drugs each known to improve nerve conduction velocity, blood flow, and vascular conductance.*** (emphasis added).

## IV. The Federal Circuit

Recent Federal Circuit case law follows the Board, in the sense that it applies rigid requirements to succeed on a showing of unexpected synergy. In *Wm. Wrigley Jr. Co. v. Cadbury Adams USA LLC*, 683 F.3d 1356, 1362-64 (Fed. Cir. 2012), Wrigley failed to show unexpected synergy, because its actual results were not far above and beyond those results obtained in the closest prior art. The court explained:

> [Prior Art I] disclosed a "synergy" between menthol and WS–3, when menthol was included in high amounts, and disclosed that the combination produced an "enhanced breath-freshening effect" in which each component played "a vital role." [Prior Art II] identified WS–3 and WS–23 as especially favored cooling agents for commercial use from among 1200 tested compounds that induced a cooling effect . . . . Therefore, to show that the cooling effect . . . was unexpected, ***Wrigley needed to demonstrate that the results were unexpected to a significant degree beyond what was already known about the effect of combining WS–3 and menthol.*** (emphasis added).

## V. Additional Guidance

Different types of synergy disclosed in the prior art, if considered a "strong teaching of synergy" may be transposed to inventions with more or less elements. In *Ex Parte Kibler et al.*, 2010-004960, 2010 WL 4876388 (Bd. Pat. App. & Interf. Nov. 29, 2010), the Board found that a four-component mixture would be expected to display non-additive synergistic effects in the same way as the two- and three-component mixtures in the prior art. However in that case the Board found a "strong teaching of synergy" and a "clear trend in the prior art toward synergy."

Strong statements of synergy in the prior art weigh heavily toward a finding of obviousness. In *Ex Parte Duvert*, 2012 WL 2450706 (Bd. Pat. App. & Interf. June 22, 2012), the Board stated:

> Furthermore, we conclude that any weaknesses in the actual data in Maeno is outweighed by the strong statements of synergy and improved effects described in three different publications for different compound combinations.

## VI. Conclusion and Summary Guidelines

Using evidence of synergy to overcome an Examiner's *prima facie* case for obviousness is difficult; however, with (1) a detailed specification, (2) claims commensurate in scope with unexpected synergistic results, (3) well-reasoned arguments, and (4) declarations with objective facts, an applicant's chances of success are increased.

Follow

[1] *See In re* Baxter Travenol Labs., 952 F.2d 388, 392 (Fed. Cir. 1991); *In re* Grasselli, 713 F.2d 731, 743 (Fed. Cir. 1983); *In re* Clemens, 622 F.2d 1029, 1035 (CCPA 1980); *In re* Freeman, 474 F.2d 1318, 1324 (CCPA 1973); *In re* Klosak, 455 F.2d 1077, 1080 (CCPA 1972).

[2] "The highest (i.e., peak) metabolic activity reading for any of the prior art compositions was 1.3 mV, which was reached by the 1% sodium chlorite Danner composition" and the "peak metabolic activity for Oge was only 0.90 mV." We agree with Appellant that the evidence of unexpected results presented in the Morgan Declaration is sufficient to rebut the prima case of obviousness . . . . [T]he peak metabolic activity of the compositions corresponding to the prior art never exceeded 1.30 mV, which is far below the 30 mV recited in claim 1 as well as the 140.85 mV found for the composition corresponding to the claims." *Ex Parte* Morgan, 2012 WL 4500673 (Bd. Pat. App. & Interf. Sept. 27, 2012) (internal quotes omitted).

[3] The Board found, "even if the Examiner's rejection contemplated combining DCOIT and micronized copper with a peptidic agent, the Examiner fails to establish an evidentiary basis to support a conclusion that a person of ordinary skill in this art, at the time of Appellants' claimed invention, would have reasonably expected the resulting composition to exhibit synergistic properties." *Ex Parte* Ashmore, 2012 WL 170662 (Bd. Pat. App. & Interf. Jan. 17, 2012).

[4] Colby Equation: "Expected Result = A + B – (A x B/100)" where A = observed efficacy of active component A at the same concentration as used in the mixture; B = observed efficacy of active component B at the same concentration as used in the mixture.

[5] *See In re* Kao, 639 F.3d 1057, 1068 (Fed. Cir. 2011).

About these ads

**Share this:** Twitter Facebook

**Like this:** ★ Like

Be the first to like this.

Follow

**Related**

| | | |
|---|---|---|
| Nassar's Silver Lining<br>In "General Posts" | A Cap on Trust: The Ohio Gen...<br>In "General Posts" | The Trademark Clearinghouse...<br>In "Student Contributor Articles" |

Posted on April 15, 2013 by garretbr → **1 Comment**

This entry was posted in Student Contributor Articles and tagged Intellectual Property, Patent, Prior Art, Synergistic Results, USPTO. Bookmark the permalink.

## ONE RESPONSE TO PRACTICAL CONSIDERATIONS FOR USING EVIDENCE OF UNEXPECTED SYNERGISTIC RESULTS IN PATENT PROSECUTION

エイプショップ | September 11, 2013 at 10:02 pm | Reply

ブランドエイプ

*Blog at WordPress.com.* *The Coraline Theme.*

Follow