

PATENTE DE INVENCIÓN FARMACÉUTICA

Resolución de rechazo: artículo 35 de la Ley N° 19.039, carece de nivel inventivo.

Solicitud de patente
Solicitud N° 73-2004 Título: procedimiento para modificar el hábito de cristal de un cristal de fármaco acicular; cristal de una sal de micofenolato de sodio; composición farmacéutica; y uso en el tratamiento o prevención de rechazo de trasplantes o enfermedades autoinmunes.
Rechaza oposición y concede solicitud de patente. TDPI revoca.

La sentencia de INAPI, notificada con fecha treinta y uno de enero del año dos mil trece, rechazó la demanda de oposición fundada en la falta de novedad y nivel inventivo exigidos por los artículos 33 y 35 de la Ley de Propiedad Industrial. De acuerdo con el informe pericial de fojas 296, respecto de la novedad, los documentos de la búsqueda nacional e internacional no interfieren con la solicitud de autos y, respecto del nivel inventivo, se señaló que el documento más cercano del estado del arte D6 describía: “un método para preparar irbesartan cristalino con un hábito cristalino modificado tal que la relación entre la longitud y el ancho de los cristales esté comprendido entre 1:1 y 10:1, que consiste en someter la suspensión de irbesartan cristalino que tiene un hábito acicular, al menos a una etapa de oscilación de temperatura, y al menos a un episodio de sonicación”, de modo que el proceso del documento comprendía las etapas de oscilación de temperatura y sonicación, mientras que el proceso de la solicitud comprendía sólo la etapa de oscilación de temperatura. Concluyó entonces que esta diferencia no podía considerarse como inventiva, ya que la solución al problema de modificar el hábito de un compuesto cristalino era conocido en el estado del arte, de modo que a la persona versada en él le resultaría evidente considerar las enseñanzas del documento en cuanto a emplear sólo la etapa de oscilación de temperatura para modificar el hábito cristalino del compuesto de la invención. En consecuencia, la solicitud no cumplía con el requisito de nivel inventivo exigido en el artículo 35 de la Ley N° 19.039. Por otra parte, la perito informó que la solicitud cumplía con el requisito de aplicación industrial establecido en el artículo 36 de la Ley N° 19.039, ya que la materia reivindicada es reproducible e implica una solución técnica.

En el informe técnico de fojas 372, la examinadora interna determinó que la solicitud subsana las observaciones de fondo; que el solicitante acompañó nuevos antecedentes declarando que el objetivo de la solicitud era modificar el hábito de cristal del micofenolato de sodio para mejorar la densidad aparente para efectos de producción farmacéutica, objetivo que fue logrado aplicando un proceso de oscilación de temperatura en un solvente determinado. Agrega que debido a los ciclos alternados de calentamiento y enfriamiento, las partículas pequeñas se disuelven y las más grandes crecen obteniendo así partículas cristalinas grandes y compactas con una densidad aparente sobre los 200 g/l. En consecuencia, la examinadora concluye que a partir de D6 no es posible derivar la materia reivindicada en la solicitud de autos, y por lo tanto las cláusulas 1 a 12 cumplen el requisito de nivel inventivo establecido en el artículo 35 de la Ley N° 19.039.

En mérito de lo antes expuesto, el Instituto Nacional de Propiedad Industrial resolvió rechazar la oposición y conceder la solicitud de patente de invención por el plazo de 15 años.

El solicitante interpone recurso de apelación a fojas 466, argumentando que en el documento nacional D6 se describía una invención similar, sólo que en ese caso se había trabajado sobre la forma cristalina A del irbesartan, el cual poseía un hábito de bloque en una proporción de largo y ancho entre 1:1 y 10:1, más específicamente 1:1 y 5:1. Señaló que la forma cristalina del irbesartan posee un hábito acicular que presenta los mismos problemas que la solicitud, con dificultades para filtrar, secar y dificultades de fluidez; que la modificación de las formas cristalinas a estructuras que tienen una mejor proporción largo y ancho, mejora los hábitos de bloque y da paso a cristales con menor tendencia a romperse o aglomerarse cuando están húmedos, pueden ser filtrados y secados más rápidamente y son más fáciles de manejar cuando están secos. Agrega que ello se demostró con el irbesartan, que es lo mismo que sucede en autos con los cristales de micofenolato de sodio, donde su crecimiento en forma de barra y la pérdida de su estructura acicular, producen las ventajas de facilitar la adherencia de los cristales y con ello su manipulación (tal como señaló la perito a fojas 509). En consecuencia, la solicitud carecería de nivel inventivo, porque se limita a un reconocimiento bibliográfico retrospectivo con el objetivo de buscar el diseño de unas reivindicaciones que formalmente no estén descritas.

En la instancia, el TDPI determinó como medida para mejor resolver, mediante resolución de fojas 493 con fecha veintinueve de septiembre del año dos mil catorce, la emisión de un informe pericial, el cual fue acompañado al proceso a fojas 500 y siguientes, con fecha catorce de noviembre de junio del año dos mil catorce. En dicho informe, la perito señala que lo buscado por la solicitud de patente de invención es modificar las velocidades relativas del crecimiento del cristal en las diferentes direcciones, de cristales aciculares, lo cual no tiene efecto sobre el polimorfismo, pretendiendo encontrar un proceso para modificar el hábito produciendo una sustancia cristalina con una densidad aparente mejorada de entre aproximadamente 300 kg/m³ a 600 kg/m³ y/o una relación de aspecto media reducida menor que aproximadamente 10:1, entre aproximadamente 1:1 y 1:10, donde los pasos adicionales de aplicación de sonido o fuerzas de esfuerzo cortante, para romper los cristales no son necesarios.

Respecto de la novedad, el informe concluyó que la solicitud no se veía afectada en dicho requisito del artículo 35 de la Ley del ramo, ya que, en relación con documento D6 y A.K. Tiwary, el procedimiento de autos no se encontraría anticipado. Al efecto expresó que:

“El documento D6 describe nuevas formas de irbesartan, específicamente la forma A que tiene un hábito cristalino modificado tal que la proporción entre longitud/ancho es entre 1:1 y 10:1, preferentemente entre 1:1 y 5:1, y en la reivindicación 4 se describe un proceso de preparación del compuesto con el hábito modificado, donde las diferencia (además de tratarse de distintos principios activos) en cuanto a modificar hábitos cristalinos sería que aparte de someter una suspensión de un principio activo solamente a oscilaciones de temperaturas como el procedimiento de la invención en análisis, D6 somete la suspensión a oscilaciones de temperatura y también a un mecanismo de cizallamiento en una máquina de cizallamiento o a sonificación, asimismo D6 utiliza como solvente isopropanol y la patente utiliza metanol/agua, en consecuencia el procedimiento de autos no se encontraría anticipado en D6.

El documento A. K. Tiwary se refiere al uso de distintos solventes y condiciones en procesos que pueden cambiar el hábito cristalino, señalando que en los cristales sólidos el hábito describe la estructura externa y el estado polimórfico se refiere a la estructura interna del cristal, y que el hábito cristalino es considerado crítico solo cuando ciertos problemas son detectados durante el proceso/almacenamiento de la forma de dosificación. Además señala de manera general que existen factores que influyen en el hábito cristalino, su relación con el polimorfismo y su rol en el rendimiento de la forma de dosificación, como la velocidad de enfriamiento, el grado de agitación de la solución y los solventes de cristalización. Sin embargo, las condiciones que conducen al cambio hábito con o sin transformación polimórfica no pueden generalizarse y necesitan estudios cuidadosos durante la fase de formulación previa. Por lo que el citado documento entrega información de manera general en cuanto a las modificaciones del hábito de un cristal, no entregando antecedentes específicos de procedimientos para llevar a cabo cambios de hábitos de una sal de micofenolato de sodio. En consecuencia el procedimiento de autos no se encontraría anticipado en D6.”

En cuanto al nivel inventivo, el informe pericial sostuvo que:

“Durante la formulación del fármaco, el mismo era granulado en húmedo y comprimido en tabletas, pero debido a la extrema baja densidad aparente el rendimiento del proceso de granulación era muy bajo, y después de agregar etanol como solvente de granulación la cama de polvo colapsaba y el recipiente de mezclado se encontraba prácticamente vacío. Por lo que de manera de evitar dichos problemas existía la necesidad de crear un fármaco con mayor densidad aparente para poder mejorar la eficiencia del proceso de granulación, donde en primer lugar para aumentar la densidad aparente se aumentó el tamaño de las partículas, con el objeto de superar el efecto de cohesividad mediante el aumento de la masa de la partícula y permitir a las partículas la posibilidad de agruparse con mayor densidad, luego la oscilación de temperatura tenía un efecto positivo en el tamaño de las partículas, aumentando el tamaño de los cristales y posteriormente con el objeto de aumentar el tamaño de las partículas y modificar al mismo tiempo la forma del cristal, se introdujo una mezcla de metanol y agua para bloquear la “punta-aguja” (ubicación de los enlaces polares) y así realzar el crecimiento de partículas en las otras dos dimensiones. Donde el tratamiento combinado transformo los cristales en forma de varillas finas alargadas en cristales grandes y compactos con una densidad aparente sobre los 200 g/l. El fármaco de alta densidad obtenido con el nuevo proceso presenta las siguientes ventajas: a) mejor rendimiento en granulación húmeda (3 veces más droga por lote), b) 50% menos de requerimiento de solvente para granulación, c) buena capacidad de flujo y d) formación de tabletas mejorada. Por lo que se concluye que la solicitud de autos cumple con el requisito de nivel inventivo establecido en el Artículo 35 de la Ley 19.039, ya que no se deriva de los antecedentes disponibles en el estado de la técnica.”

Teniendo en consideración el peritaje citado, el TDPI, mediante sentencia notificada con fecha cuatro de diciembre del año dos mil catorce, estimó atendible los fundamentos del recurso de apelación, revocando la resolución recurrida, por cuanto se formó la convicción que la solicitud de patente sub lite, si bien definía un procedimiento nuevo que permitía efectuar el cambio de la forma acicular a alargada de los cristales, dándole una ventaja a los nuevos cristales sobre los no modificados, ello era una variación esperable y deducible del arte previo, no sólo de D6, sino que evidente a la luz de lo que se ha acreditado era el conocimiento de un técnico medio en la materia y de la evidencia física en general especialmente cinética, tenida a la vista.

Señaló que en el documento A.K. Tiwary se trataba las distintas ventajas de las nuevas formas cristalinas, demostrando la existencia de ciertas propiedad que, por lo demás, resultaban evidentes en función del cambio de las estructuras físicas de los elementos, de manera que las variaciones de temperatura y la aplicación de un solvente eran pasos obvios en la búsqueda de transformar una estructura con ánimo de mutar su forma a expresiones diferentes. Por consiguiente, el nivel inventivo no podía estar en el solo planteamiento de un nuevo procedimiento, puesto que esto haría infinitas las posibilidades de nuevas combinaciones, todas ellas con altura inventiva y que, bajo esa luz, se revelaba la necesidad de asociar a la forma cristalina con un objetivo claro y, además, demostrado; de otra forma, se trataría de la sola descripción de un ensayo, y que la protección de un simple ensayo, sin la demostración de la obtención de un comprimido que contuviera el hábito modificado, no pasaba de ser la protección de una afirmación. En palabras del Tribunal: “No es que se esté exigiendo la demostración empírica de la fabricación del comprimido, sino al menos haberlo planteado a nivel de ensayo como experiencia real y como objetivo logrado de la investigación, lo que no se ha acreditado en estos autos. En el mismo sentido, según ha ejemplificado el solicitante, ha trabajado con cantidades inferiores a 40 gramos de micofenolato monosódico cristalizado, lo que viene a confirmar la aspiración a proteger sus ensayos y no una invención de campo destinada a contribuir en el arte, todo lo cual, contribuye a confirmar las apreciaciones efectuadas en el considerando precedente sobre la ausencia de nivel inventivo.”

En conclusión, los sentenciadores estimaron que la propiedad atribuida a los cristales reivindicados, a la formulación farmacéutica y su uso, derivadas de la aplicación del procedimiento descrito era una mera constatación, sin que de la estructura acicular o alargada pudiera deducirse las habilidades para conformar un comprimido, ni las demás ventajas que se le atribuían, de manera que el Tribunal, ajustándose a los dictados de la experiencia y de la razón, determinó que la modificación del hábito cristalino era conocido en el estado del arte y que debía exigirse un paso más allá para reconocer la altura inventiva por ese sólo hecho, de manera que acogieron el recurso de apelación, rechazando la solicitud de patente de invención.

RQB – MAF – VZR

ROL TDPI N° 504-2013

MAQ – JCGL – AAP