Patentes farmacéuticas: protección más allá de la primera patente del principio activo como tal. ¿Táctica o realidad?

Francisco Bernardo Noriega
Lunes del Centro de Patentes
Universidad de Barcelona 7.04.2003

AGENDA:

- Innovación en la industria farmacéutica
- Desarrollo de un medicamento
- Estrategia de protección y tipos de patentes
- Ejemplos:
  - Omeprazole (metabolito, formulaciones, enantiómero, análogos)
  - Taxol (dosis y régimen, segundo uso)

1. INNOVACIÓN EN LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Industria Farmaceútica:

Sector farmacéutico europeo en 2000:

18 nuevos principios activos

€ 17.000 millones en I&D

560.000 empleos, 85.000 en I&D

Desarrollo de un nuevo medicamento:

€ 500-600 millones

10-12 años desarrollo

5-10.000 moléculas ⇨ 1 medicamento

Fuente: EFPIA

Medicamentos que pierden protección de patentes en EEUU (2003-2007)

Año		$millones (2001)
2003	Cipro	1.758
	Neurontin	1.751
	Plavix	1.350
	Flovent	1.318
	Advair	1.224
	Celexa	1.087
	Levaquin	1.052
	Rocephin	1.006
2004	Procrit	3.430
	Epogen	2.108
	Lovenox	1.301
	Diflucan	1.066

Año		$millones (2001)
2005	Zocor	6.670
	Prevacid	2.951
	Zoloft	2.366
	Novolin	1.829
	Zithromax	1.506
	Biaxin	1.159
2006	Norvasc	3.582
	Paxil	2.674
	Pravachol	2.173
	Oxycontin	1.486
	Neupogen	1.364
	Imitrex	1.092
2007	Risperdal	1.845
	Fosamax	1.760
	Effexor	1.542

Valor total en 2001: $52.450 millones

Exclusividad de mercado

•Para la empresa innovadora la exclusividad de mercado es fundamental para recuperar la inversión en el desarrollo de medicamentos y maximizar ingresos

•Los instrumentos para obtener esa exclusividad de mercado son:

- Protección de patente
- SPC (R 1768/92/EEC) o "Patent term restoration" US (Hatch-Waxman)
- Protección de datos del registro (D 2001/83/EC)
- Estatus de medicamento huérfano (R 141/2000/EC)
- Exclusividad pediátrica (EEUU)
- Marcas

2. PROCESO DE DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

Desarrollo de medicamento:

Proceso de Drug Discovery

Construir una colección de muestras

↓

Buscar actividad biológica

↓

Aislar el compuesto activo

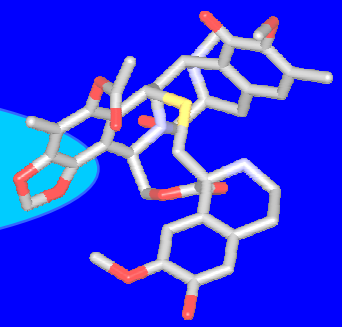
↓

Identificar nuevas estructuras moleculares

↓

Lead

Drug Development

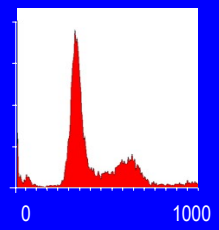


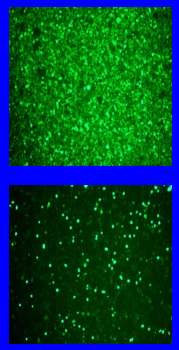
Desarrollo de medicamento:

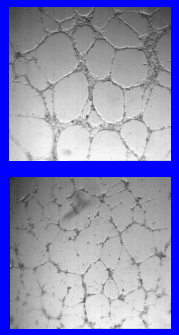
Buscando actividad biológica

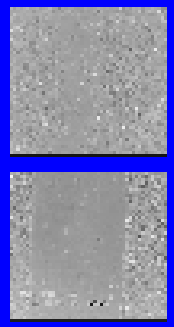
CANCER SCREEN

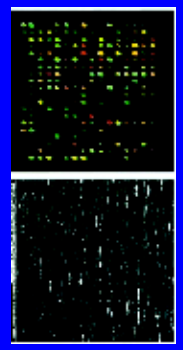
- PROLIFERATION
  - CELL NUMBER
  - CELL CYCLE
- MDR
  - P-gp
  - MRP
- ADHESION
  - FIBRONECTIN
  - COLLAGEN I
  - LAMININ
  - INTEGRIN
- ANGIOGENESIS
  - ANGIOTUBES
- MOTILITY
  - MATRIGEL
  - WOUND HEALING
- MOLECULAR TARGETS
  - TUMOUR CELL
  - ENDOTHELIAL CELL











Desarrollo de medicamento:

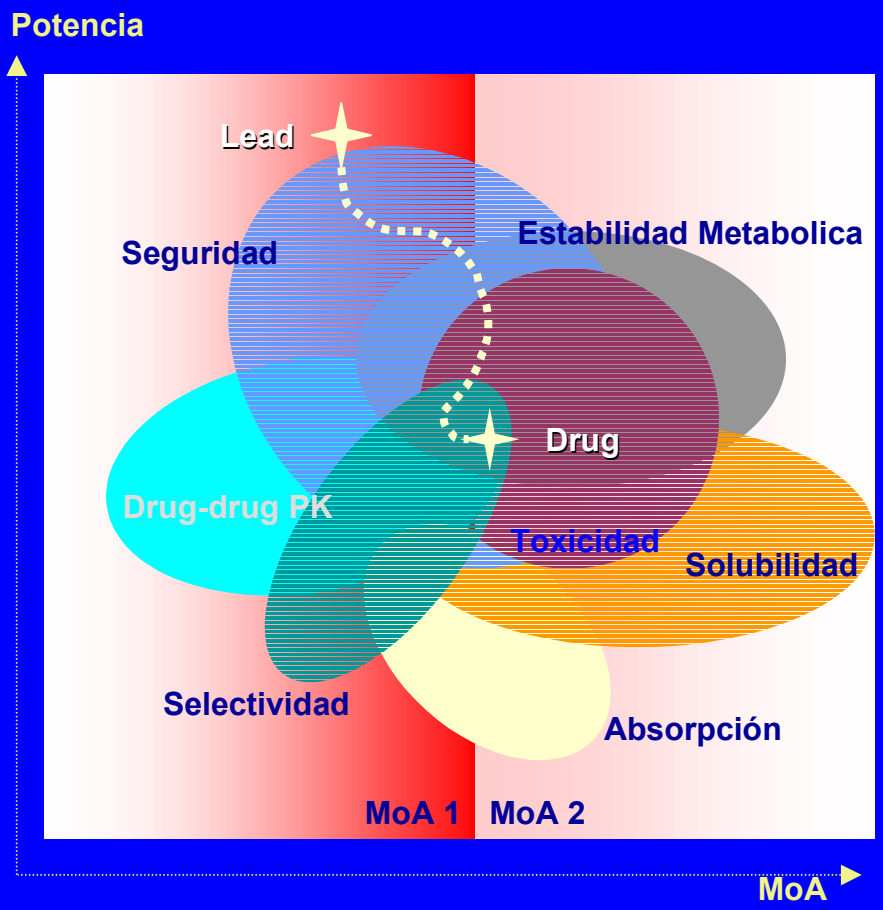
Química Médica: optimización del "lead"

Preparación de análogos y derivados para mejorar:

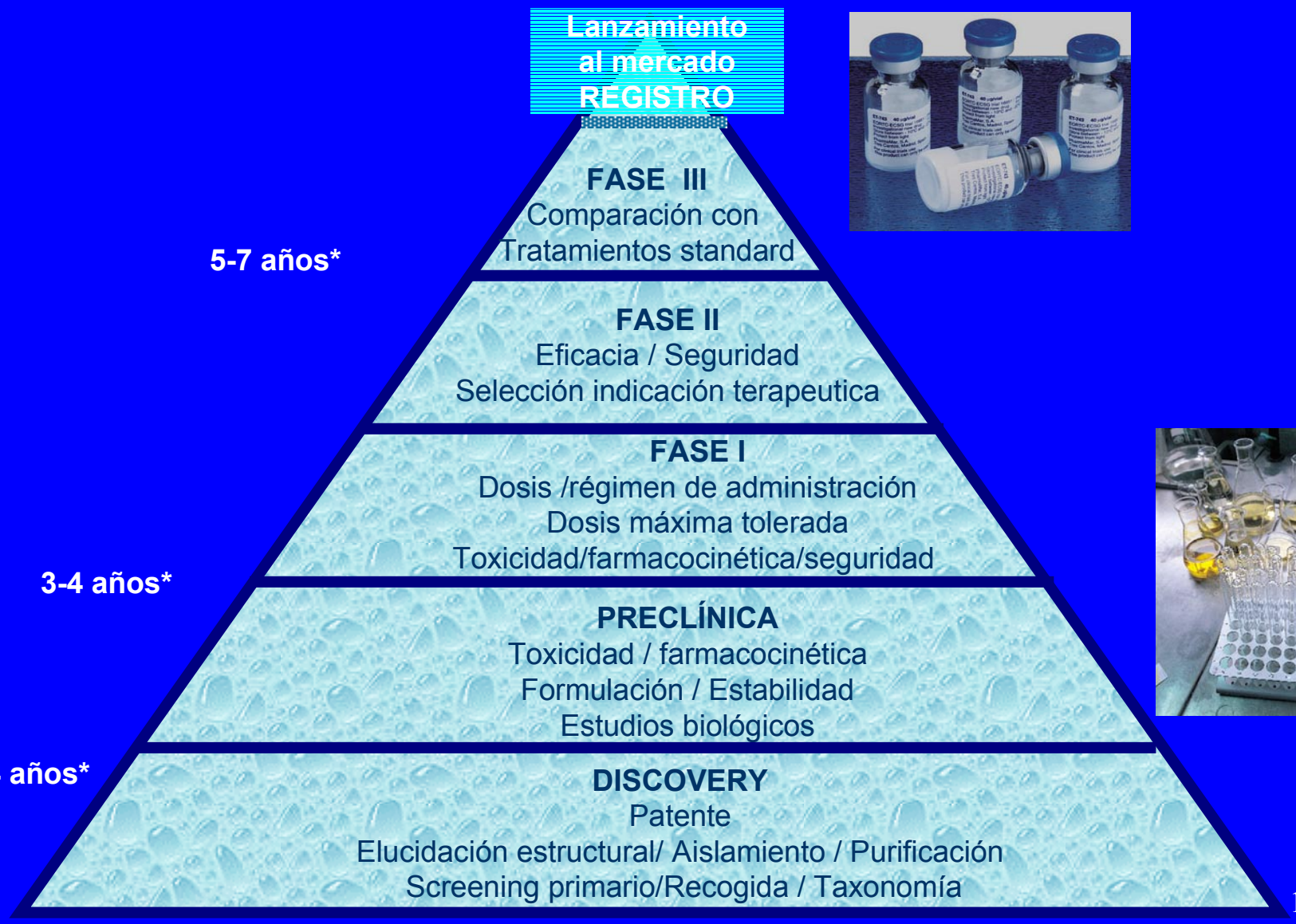
- Propiedades farmacológicas (Indice terapéutico, Actividad y Modo de Acción)
- ADME, Toxicidad y pharmacocinética

3. Modelado y Simulación (S.A.R.)

4 Posibilidad de desarrollar el compuesto



Desarrollo de medicamento:



Desarrollo de medicamento:

¿Qué es importante desde el punto de vista de la protección por patentes?

- La I&D es un proceso planificado: oportunidades en los diferentes estudios
- No se planifican las invenciones o resultados, pero sí el proceso de patentar: estrategia
- No se sabe cuál de las invenciones estará incorporada al producto final: el valor de la patente no es aparente desde el inicio
- Control del tiempo esencial: proceso largo y con diferentes fases, maximizar tiempo de protección

Desarrollo de medicamento:

¿Qué valor tiene la protección por patentes?

- La I&D en una compañía farmacéutica genera conocimiento: datos químicos, farmacológicos y clínicos de un principio activo.
- El conocimiento es el activo más importante para una compañía basada en la investigación.
- Los derechos de Propiedad Industrial son el mejor instrumento para proteger y poner en valor ese conocimiento.

3. PATENTES Y ESTRATEGIA DE PROTECCIÓN

Tipos de patentes en farmacia:

- Básica compuesto y serie inicial
- uso o método de tratamiento
- síntesis y procesos de manufactura
- intermedios claves
- análogos (me-too)
- usos adicionales
- formulación
- receptores, mecanismo de acción, farmacóforos
- dosis y régimen de administración
- combinaciones
- prodroga
- metabolitos
- ésteres y sales
- enantiómeros y polymorfos
- farmacogenómica

Marco legal y problemas:

- Requisitos habituales de patentabilidad:
  novedad, actividad inventiva, aplicación industrial
- Suficiencia de la descripción
- Amplitud, soporte e interpretación de las reivindicaciones
- Excepciones a la patentabilidad, usos médicos

- Cuanto más avanza el producto en el desarrollo más conocimiento y publicaciones:
- más dificil cumplir con novedad y actividad inventiva
- reivindicaciones menos amplias
- mayor facilidad para evitar patente
- si el producto es interesante terceros empiezan a patentar

4. EJEMPLOS:

Omeprazole
Taxol

Ejemplo 1: Omeprazole

Omeprazole (Losec) de Astrazeneca:

- Inhibidor de secreción gástrica ácida (proton pump inhibitor PPI). Lanzado por Astra en 1988.
- Ventas globales en 2000 de $ 6.200 millones
- 345 millones de pacientes tratados
- Patente básica US 4,255,431 (expir. 05.04.2001)
- Exclusividad pediátrica + 6 meses (05.10.2001)
- Cobertura con varias patentes:
- Patente metabolito US 4,636,499 (30.05.2005)
- Patentes formulaciones: US 4,786,505 (20.04.2007) y US4,853,230 (20.04.2007) sobre MUPS coated tablets.
- Patentes procesos y polymorfos (hasta 2019)

Ejemplo 1: Omeprazole

- Se encuentran listadas en Orange book de la FDA:

Appl No	Prod No	Patent No	Patent Expiration	Type
019810	001	4508905*PED	OCT 02,2002	Intermediate
019810	001	4786505	APR 20,2007	formulation
019810	001	4786505*PED	OCT 20,2007	
019810	001	4853230	APR 20,2007	formulation
019810	001	4853230*PED	OCT 20,2007	
019810	001	6147103	OCT 09,2018	Pure form without residual solvent
019810	001	6147103*PED	APR 09,2019	
019810	001	6150380	NOV 10,2018	Form A Omeprazole
019810	001	6150380*PED	MAY 10,2019	
019810	001	6166213	OCT 09,2018	Pure form without residual solvent
019810	001	6166213*PED	APR 09,2019	
019810	001	6191148	OCT 09,2018	Pure form without residual solvent
019810	001	6191148*PED	APR 09,2019	

* 04.2003: las no expiradas y que se mantienen válidas o no contestadas

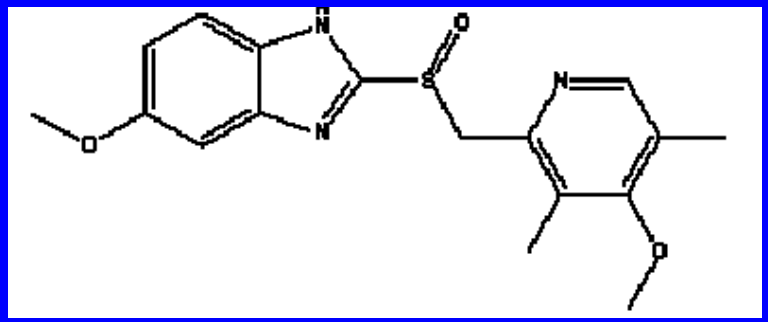
Ejemplo 1: Omeprazole

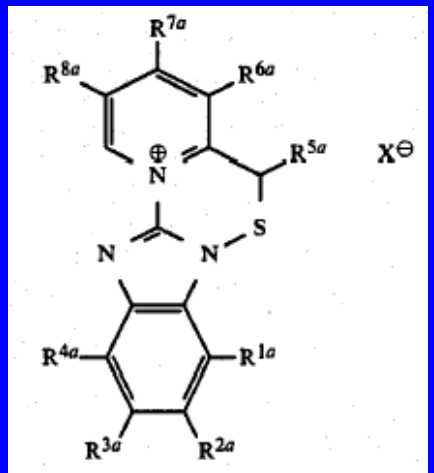
Patente **metabolito**:

- Omeprazole es una prodroga, uno de sus productos de degradación es la sulfenamida que es activo. La patente de metabolito US 4,636,499 cubre el producto *per se* y:

•15. A method for treating inflammatory diseases of the gastrointestinal tract comprising administering to a man or animal suffering therefrom a compound according to claim 1 in an amount therapeutically effective to treat said inflammatory disease.

16. A method for treating inflammatory diseases of the gastrointestinal tract in man or animal comprising administering to a man or animal suffering therefrom a compound according to claim 1 in an amount effective to suppress gastric acid secretion in said man or animal.





Ejemplo 1: Omeprazole

Patente **metabolito**:

- En los litigios que siguieron a las solicitudes de ANDA por parte de genéricos (EEUU) se decidió que esta patente era inválida si se quería interpretar la reivindicación como cubriendo el uso del ingrediente activo omeprazole y su degradación *in vivo* al compuesto sulfenamida. Será válida si se restringe al uso de la sulfenamida en si y no si se quiere cubrir el uso de la sulfenamida producida por ingestión de omeprazole.
- Por lo tanto un genérico de omeprazole no infringe esta patente.

Patente **metabolito** Terfenadine:

•Caso similar con **terfenadine** (Merrel Dow v Norton 1996 UK House of Lords). Invalidez por falta de novedad al no limitar la reivindicación al metabolito aislado sino incluyendo el metabolito producido en el cuerpo del paciente.

• La patente original describía que terfenadine tenía un efecto anti-histamínico al ingerirlo, y por lo tanto describía el metabolito en términos funcionales. Esto destruye la novedad de la patente ulterior de metabolito, aunque la patente original no lo identifique.

•"It is therefore part of the state of the art if the information which has been disclosed enables the public to know the product under a description sufficient to work the invention".

¿y si la descripción no hubiera mencionado el efecto? ¿Sería la patente válida? Decisión controvertida.

En Alemania interpretación de reivindicación como "metabolito aislado" y por lo tanto suministrar o administrar terfenadine no infringe (OLG München 6 U 5155/92).

Patente **metabolito** BuSpar:

•Otro caso interesante es el de **buspirone (BuSpar)** de Bristol Myers (Mylan v. T Thomson and BMS 2001 dist. Columbia).

• Justo 12 horas antes de que expire la patente básica con los 6 meses adicionales de exclusividad pediátrica, BMS consigue que se le conceda US6,150,365 con una sola reivindicación:

"A process for ameliorating an undesirable anxiety state in a mammal comprising systemic administration to the mammal of an effective but non-toxic anxiolytic dose 6-hydroxy-8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4.5]-7,9- dione [metabolito] or a pharmaceutically acceptable acid addition salt or hydrate thereof".

• BMS lista esta patente cuando Mylan ya había solicitado el ANDA indicando que cubría un método de uso de BuSpar y la FDA no aprueba el ANDA a Mylan sobre buspirone. Mylan ya tenía el producto listo y en camiones para su distribución al día siguiente.

Ejemplo 1: Omeprazole

Patente **metabolito** BuSpar:

- Sin embargo durante la tramitación BMS había excluido que cubriera el uso de Buspar (file wrapper estoppel). Por lo tanto la interpretación de la reivindicación no podía cubrir este uso. BMS tuvo que delistar la patente del Orange book y se aprobó el ANDA de Mylan. Mylan está pidiendo daños y perjuicios.
- Además la FTC investigó BMS por éste y otros casos acusándolo de abuso de reglamentos federales y actos anticompetitivos.

http://www.ftc.gov/opa/2003/03/bms.htm

Ejemplo 1: Omeprazole

Patentes **formulación:**

- Omeprazole se degrada rápidamente en medios ácido y es sensible a la humedad, disolventes orgánicos y luz.
- Se hicieron varias aproximaciones galénicas hasta que se tuvo éxito con la que está descrita en estas patentes que reivindican:

US 4,786,505

1. An oral pharmaceutical preparation comprising
(a) a core region comprising an effective amount of a material selected from the group consisting of omeprazole plus an alkaline reacting compound, an alkaline omeprazole salt plus an alkaline reacting compound and an alkaline omeprazole salt alone;
(b) an inert subcoating which is soluble or rapidly disintegrating in water disposed on said core region, said subcoating comprising one or more layers of materials selected from among tablet excipients and polymeric film-forming compounds; and
(c) an outer layer disposed on said subcoating comprising an enteric coating.

US 4,853,230

1. A pharmaceutical preparation comprising:
(a) an alkaline reacting core comprising an acid-labile pharmaceutically active substance and an alkaline reacting compound different from said active substance, an alkaline salt of an acid labile pharmaceutically active substance, or an alkaline salt of an acid labile pharmaceutically active substance and an alkaline reacting compound different from said active substance;
(b) an inert subcoating which rapidly dissolves or disintegrates in water disposed on said core region, said subcoating comprising one or more layers comprising materials selected from the group consisting of tablet excipients, film-forming compounds and alkaline compounds; and
(c) an enteric coating layer surrounding said subcoating layer, wherein the subcoating layer isolates the alkaline reacting core from the enteric coating layer such that the stability of the preparation is enhanced.

Ejemplo 1: Omeprazole

Patentes de **formulación:**

- En este caso había 4 compañías de genéricos que contestaron la validez de estas patentes.
- decisión (277 páginas!) 11.10.2002, mantiene las patentes: ”even once the compound itself had been developed, the task of turning the compound omeprazole into a viable medicine proved to be formidable”.
- AndrX elimina la capa intermedia e infringe (porque se forma in situ durante proceso)
- Kudco cambia el “alkaline reacting compound” por HPMC y no infringe porque durante tramitación se definió el pH de este compuesto como >7 (file wrapper estoppel) y Kudco utiliza un producto neutral.
- Caso recurrido por Astra.

Company	Patent '230	Patent '505
Andrx	infringed	infringed
Genpharm	infringed	infringed
Cheminor	infringed	infringed
Kudco	Not infringed	Not infringed

Ejemplo 1: Omeprazole

Patentes de Enantiómero:

- Aunque omeprazole tiene excelentes propiedades de seguridad y eficacia, Astra encontró que el enantiómero S de omeprazole presenta ventajas sobre el producto inicial que es el racémico.

- Además de un proceso inventivo para la separación de los enantiómeros aportó datos de eficacia 78% (4 semanas) y 93% (8 semanas) para esomeprazole vs. 65% y 87% para omeprazole. Además se reduce la variabilidad entre individuos (no hay metabolismo polymórfico) con el enantiómero puro. Esto permitió apoyar la actividad inventiva.

- Protegido en US5,714,504: "A pharmaceutical formulation for oral administration comprising a pure solid state alkaline salt of the (-)-enantiomer of 5-methoxy-2[[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methyl]sulfinyl]-1H-benzi midazole and a pharmaceutically acceptable carrier" y en EP 652.872 (enantiómero y separación)

- Su uso y el efecto clínico están descritos y protegidos en US5,877,192.

Ejemplo 1: Omeprazole

Patentes de Enantiómero:

•Para poder reivindicar enantiómeros hay que tener en cuenta la decisión T 296/87, la descripción de racematos no anticipa la novedad de los componentes. El que haya sólo dos posibles componentes no cambia la situación (T1048/92). Los enantiómeros tienen que estar individualmente especificados, "and all optically active forms of the compounds described therein" no destruye la novedad (T046/97). Si hay métodos de separación de los enantiómeros sólo se debe analizar para la actividad inventiva.

•Las patentes de esomeprazole tienen muy en cuenta esto. La descripción comienza mencionando un proceso de separación analítico de omeprazole y sus problemas y sigue: "There is no example in the known prior art of any isolated or characterized salt of optically pure omeprazole, i.e. of single enantiomers of omeprazole or of any isolated or characterized salt of any optically pure omeprazole analogue".

Ejemplo 1: Omeprazole

Patentes de Enantiómero:

- **Esomeprazole** fue lanzado al mercado como Nexium en 08.2000 en Europa y en 03.2001 en EEUU, antes de la entrada de génericos en estos paises.
- Las patentes básicas dan exclusividad hasta el 2014-2015 mínimo.
- Astra lo vende a un precio inferior al de omeprazole para incentivar la prescripción de este pproducto frente a versiones genéricas de omeprazole.

- Agranat I. et al. "Putting chirality to work: the strategy of chiral switches", *Nature Reviews Drug Discovery,* vol. 1 Oct. 2002 p.753-768

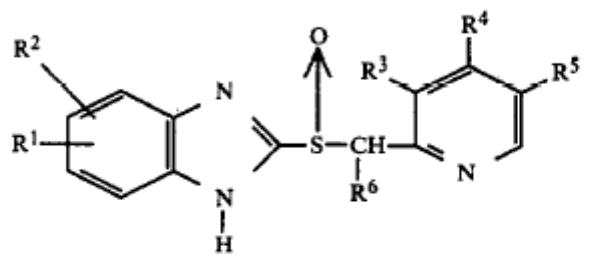
Ejemplo 1: Omeprazole

Patentes de Análogos (me-too's)

- Existen otros tres productos que también son PPI y con estructuras similares: lansoprazole (Takeda), pantoprazole (Byk Gulden), Rabeprazole (Eisai).

- La patente básica de omeprazole cubría:

1. A method of inhibiting gastric acid secretion by administering to mammals, including man, suffering from gastric acid secretion disturbances a compound of the formula III



or a pharmaceutically acceptable salt thereof in a therapeutically effective amount in which R^1 and R^2 are the same or different and are selected from the group consisting of hydrogen, lower alkyl, halogen, carbomethoxy, carbethoxy, lower alkoxy, and lower alkanoyl in any position, R^6 is selected from the group consisting of hydrogen, methyl, and ethyl, R^3, and R^5 are the same or different and are each selected from the group consisting of hydrogen, methyl, methoxy, ethoxy, methoxyethoxy, and ethoxyethoxy; and R^4 is methoxy, ethoxy, methoxyethoxy and ethoxyethoxy.

En los tres casos se desarrollaron productos con sustituyentes en R1-R4 que evitaban esta definición.
Sin embargo, la presencia de 5-methyl en el anillo de piridina de omeprazole (H en los otros tres compuestos) es muy importante para que el enatiómero S (esomeprazol, Nexium) presente ventajas inventivas. El producto quiral puro no tiene estas ventajas en los otros tres compuestos.
¿Suerte?

Patentes de Análogos (me-too's)

- Patentes que cubren familias de compuestos (patente básica o posteriores) pueden cubrir alternativas al compuesto desarrollado y evitar los me-too´s.

- En estas patentes se plantean varios problemas:
  - Suficiencia de la descripción: la invención tiene que estar descrita de tal forma que la persona versada en la materia la pueda realizar en todo el rango reivindicado (T409/91 y T435/91).
  - Novedad: reivindicaciones amplias pueden cubrir compuestos conocidos. Si no tienen misma actividad disclaimers (ojo con T327/97). Si la tienen se necesitan reivindicaciones menos amplias.

Patentes de Análogos (me-too's)

- Actividad inventiva: si la actividad inventiva de una reivindicación se basa en un efecto técnico, este efecto tiene que darse, en principio, en todo el rango de la reivindicación (T939/92, Agrevo). Utilizado frecuentemente por examinadores. ¿Realmente un problema de suficiencia?.
- Si ya hay compuestos conocidos con actividad igual o similar, la obviedad o no dependerá de las relaciones que se puedan establecer entre los compuestos si no hay diferencias significativas en actividad. Aquí T643/96 establece que correlaciones estructura-actividad se deben tratar con precaución.

Ejemplo 1: Omeprazole

Estrategia de Astra:

- Proteger distintos aspectos inventados durante desarrollo de omeprazole, incluyendo formulaciones.
- Posteriormente desarrollar y patentar esomeprazole (Nexium), uno de sus enantiómeros.
- Obtener exclusividad pediátrica para omeprazole (EEUU)
- Cambiar de Losec a Nexium antes de que aparezca versión genérica de omeprazole. Nexium presenta ventajas.

Estrategia de genéricos (EEUU):

- Varias compañías solicitaron ANDA certificando que no infringen o que las patentes listadas no son válidas
- Se inician litigios en dicembre 2001, que por Hatch-Waxman resultan en retraso de 30 meses en aprobación de ANDA.
- Resultados de diferentes litigios aún no definitivos

Ejemplo 1: Omeprazole

Omeprazole en Europa:

- Exclusividad de datos hasta 1998
- Astra argumentaba que la exclusividad de datos se extendía con cada modificación del uso registrado, pero decisión de ECJ 12.1998 (C 368/96) sobre D 2001/83/EC interpreta término "esencialmente similar" y establece que no hay protección para datos adicionales nuevos sobre un producto.

- Patente básica expira en 1999 y SPC en 2003
- SPC contestado por genéricos y pendiente de interpretación del ECJ

- Patentes formulaciones MUPS hasta 2007
- Astra retira capsulas e introduce MUPS para tener ventaja sobre genéricos
- Astra lanza Nexium en 08.2000

- Varios litigios en curso

Conclusiones del caso Omeprazol

- La estrategia de Astra ha sido fructífera. Resultado de un trabajo importante de desarrollo y de una visión a largo plazo.

- Patentes de metabolitos tienen interés si se va a desarrollar el producto activo en sí, pero no como protección adicional de la prodroga. Vistas con sospecha (BMS)

- Patentes de formulación efectivas si presentan ventajas, aunque es posible diseñar alternativas que no infringen.

- Cambio a enantiómero si se dan varias circunstancias favorables: que sea nuevo y que presente ventajas significativas e inesperadas.

- Para evitar me-too´s se necesitan reivindicaciones amplias y válidas en la patente básica o de análogos, y un buen conocimiento del modo de acción y parte activa de la molécula.

Ejemplo 2: paclitaxel (Taxol)

Paclitaxel

•Paclitaxel (BMS Taxol) es uno de los antitumorales más utilizados en quimioterapia.
• Es un producto natural obtenido en pequeña cantidad de la corteza de un arbol, en 1960 se conoció la actividad antitumoral del extracto y en 1971 se elucidó la estructura de compuesto.
• Inicialmente desarrollado por el NCI (inicia ensayos de phase I en 1983) , BMS entra en un acuerdo para aumentar el suministro y continuar con el desarrollo.
• En 1992 obtiene autorización de comercialización en EEUU para cancer de ovario y en 1994 para cancer de mama, algo más tarde en Europa.
• Como la mayoría de las quimioterapias tiene serios problemas de toxicidad, y una de las finalidades de los ensayos clínicos es encontrar dosis y regimenes de administración del producto que permiten alcanzar una eficacia óptima con los menores efectos adversos posibles.

Ejemplo 2: paclitaxel (Taxol)

Patentes

•No hay patentes básica de producto.
• BMS solicita y obtiene entre otras varias patentes que cubre los resultados de los ensayos clínicos: cantidad de compuesto administrado (mg/m2) en periodo de X horas (infusión) cada Y días (ciclo), en combinación con otra terapia o no.
• En Europa formato admitido de segundo uso médico (tipo "suizo").

• Una de ellas ha sido objeto de litigio. EP 584001 que reivindica:

Claim 1: "Use of taxol and sufficient medications to prevent severe anaphylactic reactions, for manufacturing a medicamentation for simultaneous, separate or sequential application for the administration of from 135 mg/m2 up to 175 mg/m2 Taxol over a period of about 3 hours or less as a means for treating cancer and simultaneously reducing neutropenia.

Patentes de segundo uso médico

- Primer uso médico:Art. 54(5) EPC (reividicación de producto limitada al uso como medicamento)
- Segundo y sucesivos usos: decisión básica G 5/83. Segundos usos patentables pero reivindicación de uso terapéutico no permitida por Art.54(2) EPC. Se permite "Uso de compuesto X para la preparación de un medicamento para tratar Y".
- En diferentes decisiones de la OEP se dan pautas sobre lo que es y no patentable:
    - T19/86, T893/90, T233/96: mismo uso terapéutico pero diferente grupo de pacientes puede ser nueva aplicación terapéutica. No si los pacientes de ambos grupos se solapan o son definidos arbitrariamente.
    - T570/92: el modo de administración es determinante para el efecto terapéutico y se admite en la reivindicación ("once or twice daily").

Ejemplo 2: paclitaxel (Taxol)

Patentes de segundo uso médico

- T317/95 y T51/93: regimen y modo de administración patentables pero tienen que ser nuevos e inventivos.

- T254/93: descubrimiento de una propiedad desconocida o el modo de acción de un compuesto. No hay efecto técnico diferente en el sentido de G2/88 (prevention of skin atrophy vs. Treatment of dermatoses) y por lo tanto ausencia de novedad.

- **T290/96**: la novedad se basa sólo en un efecto técnico diferente (plaque removal vs. inhibition tooth decay).
"When a prior document and a claimed invention are both concerned with a similar treatment of the human body for the same therapeutic purpose, the claimed invention represents a further medical indication as compared to the prior document within the meaning of decisión G5/83 if it is based upon a different technical effect which is both new and inventive over the disclosure of the prior document."
En línea con G2/88.

Caso taxol en UK

•Esta última línea de argumentación ha sido criticada en la decisión UK court of appeal sobre la patente EP 584001 cubriendo el uso de taxol. *Bristol Myers Squibb Company vs. Baker Norton Pharmaceuticals and Napro Biotherapeutics* (23.05.2000).

• Baker Norton iniciaron ensayos clínicos utilizando taxol suministrado por Napro a 175mg/m2 en infusión de 3 horas. Este tiempo de infusión es mucho más ventajoso para el paciente que el anterior de 24 horas.
BMS les demanda por infringir EP584001.

• Los demandados se defienden alegando que la patente no es válida
por falta de novedad y actividad inventiva y
Por ser realmente un método de tratamiento terapéutico

• Había una publicación previa sobre ensayos clínicos en marcha que indicaba que la infusión de 3 horas era viable y tan segura como la de 24h, y que se habían visto respuestas.

Novedad del segundo uso

Reiv. 1: "Use of taxol and sufficient medications to prevent severe anaphylactic reactions, for manufacturing a medicamentation for simultaneous, separate or sequential application for the administration of from 135 mg/m2 up to 175 mg/m2 Taxol over a period of about 3 hours or less as a means for treating cancer **and simultaneously reducing neutropenia**.

BMS argumentó que la novedad residía en el hecho que había una reducción simultánea de neutropenia para 3h vs 24h y que era un efecto técnico nuevo en el sentido de G2/88 (disminución de leucocitos).

Los demandados argumentaron en el sentido de T 254/93 y T958/90: el tratamiento de 3h estaba descrito y tiene ventajas obvias, la reducción de neutropenia es un resultado inevitable de la administración en 3h, la patente simplemente añade información sobre un uso conocido.

Novedad del segundo uso

El juez Jacob siguió esta argumentación y declaró la reivindicación falta de actividad inventiva, no admitió que hubiera una segunda indicación médica.

En la sentencia critica la aproximación formalística de la OEP, en especial sobre segundos usos:
"it is essential for the granting authority to consider fully the implications of the claims it grants in relation to both validity and scope. It is not helpful to take a view validity (novelty) which simply leaves intractable problems for an infrigement court- and for the public who need to know what they can and cannot do."

¿Cómo se distingue los dos usos en T290/86 (plaque removal vs. inhibition tooth decay)?

¿Cómo se determina infracción de patente?

Método de tratamiento

La Court of Appeal además decidió que la reivindicación era invalida por ser en realidad un método de tratamiento terapéutico disfrazado en reivindicación de tipo suizo. Cada uno de sus elementos son actividades que realiza el médico (preparación y selección de medicamentos, cantidad de taxol administrado). Crítica a la aplicación indiscriminada de G5/83.

Dilema: el régimen de administración es facultad del médico y puede ser específico de cada paciente.
Sin embargo encontrar un régimen efectivo que maximize la eficacia y seguridad puede no ser obvio y necesita de ensayos clínicos largos y costosos.

Audrey Horton:"Methods of treatment and second medical use: patents after the taxol appeal"; Patent World, August 2000, p. 9-13

Gracias por vuestra atención

Francisco Bernardo Noriega