

Patentabilidad de fórmulas Markush y de invenciones de selección

Patentability of Markush Formulas and Selection Inventions

Rolando González Hernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4026-4946>

¹Oficina Cubana de Propiedad Industrial (OCPI), Departamento de Patentes. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rolando@ocpi.cu
rolando.gh@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las reivindicaciones típicas de invenciones farmacéuticas se dividen en dos categorías: reivindicaciones Markush e invenciones de selección. Las reivindicaciones Markush definen un grupo de compuestos químicos por un conjunto de características estructurales: átomos, grupos funcionales o sustituyentes específicos que se utilizan en patentes farmacéuticas para cubrir una gran cantidad de compuestos que comparten estructuras y propiedades similares. Las reivindicaciones que definen una selección de compuestos a partir de un grupo más general basado en una propiedad o actividad particular se denominan invenciones de selección.

Objetivo: Analizar las particularidades de la patentabilidad de las reivindicaciones Markush y de invenciones de selección según los requisitos regulados por oficinas de patentes.

Métodos: Investigación cualitativa a partir de la revisión sistemática de las directrices o guías para el examen de autoridades, como la Organización Mundial de Propiedad Intelectual, la Oficina de Patentes y Marcas de E.E.U.U., la Oficina Europea de

Patentes, la Oficina de Patentes de la India, los Institutos Nacionales de Propiedad Industrial de Argentina y Brasil, entre otros.

Conclusiones: Según la investigación realizada, los criterios para evaluar la patentabilidad de las reivindicaciones relativas a invenciones farmacéuticas son la unidad de invención, novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial, suficiencia de la descripción, claridad, precisión y sustentación en la descripción. Debido a la complejidad de este tipo de reivindicaciones, se adoptan criterios con altos estándares en el análisis de estos requisitos.

Palabra claves: invenciones farmacéuticas, reivindicaciones Markush, invenciones de selección, patentabilidad, novedad, actividad inventiva, aplicabilidad industrial, suficiencia, claridad.

ABSTRACT

Introduction: Typical pharmaceutical invention claims fall into two categories: Markush claims and selection inventions. Markush claims define a group of chemical compounds by a set of structural features: specific atoms, functional groups or substituents that are used in pharmaceutical patents to cover a large number of compounds that share similar structures and properties. Claims that define a selection of compounds from a more general group based on a particular property or activity are called selection inventions.

Objective: To analyze the particularities of the patentability of Markush claims and selection inventions according to the requirements regulated by patent offices.

Methods: Qualitative research based on the systematic review of guidelines or guides for the examination of authorities, such as the World Intellectual Property Organization, the U.S. Patent and Trademark Office, the European Patent Office, the Indian Patent Office, the National Institutes of Industrial Property of Argentina and Brazil, among others.

Conclusions: According to the research carried out, the criteria for evaluating the patentability of claims related to pharmaceutical inventions are unity of invention, novelty, inventive step and industrial applicability, sufficiency of the description,

clarity, precision and substantiation in the description. Due to the complexity of this type of claims, criteria with high standards are adopted in the analysis of these requirements.

Keyword: pharmaceutical inventions, Markush claims, selection inventions, patentability, novelty, inventive step, industrial applicability, sufficiency, clarity.

Recibido: 01/06/2023

Aceptado: 19/09/2024

Introducción

Los fármacos basados en moléculas pequeñas han sido el tratamiento principal para las enfermedades humanas debido a sus diversos mecanismos de acción y eficacia para atacar proteínas extracelulares o receptores intracelulares en varias partes del cuerpo, como el citosol, los núcleos y el sistema nervioso central. A pesar de sus limitaciones, siguen siendo un componente importante para el tratamiento terapéutico y recientemente han experimentado un resurgimiento en su uso. Las moléculas pequeñas suelen ser compuestos químicos simples que pueden ser inhibidores enzimáticos y modificadores alostéricos efectivos, y pueden fabricarse mediante síntesis química debido a su pequeño tamaño y propiedades fisicoquímicas. Su biodisponibilidad oral es sin duda la virtud más evidente sobre los productos biológicos en el desarrollo de fármacos.⁽¹⁾

Como parte de las estrategias de protección de las creaciones intelectuales relacionadas con medicamentos que comprenden moléculas pequeñas, las empresas farmacéuticas trabajan en la identificación temprana de candidatos terapéuticamente activos y su protección mediante patentes.

Por esta razón, las primeras solicitudes de patentes incluyen reivindicaciones, en las cuales se presenta una estructura Markush, la cual es una representación de una

estructura química utilizada para describir un grupo de compuestos químicos relacionados.

En un estudio publicado recientemente,⁽²⁾ se ha podido constatar que las solicitudes de patentes con reivindicaciones Markush, en un período de tiempo relativamente grande (2006 – 2018), superan significativamente, por ejemplo, a las solicitudes que involucran moléculas grandes (biológicas).

Esto puede deberse al hecho de que las formulaciones de moléculas pequeñas pueden usar construcciones químicas que pueden definirse ampliamente, por lo que quedan cubiertos una gran cantidad de compuestos. En consecuencia, las grandes empresas farmacéuticas presentan más solicitudes de patentes de moléculas pequeñas en las primeras fases de los procesos de investigación y desarrollo.

Las reivindicaciones Markush adoptan este nombre por Eugene Markush, inventor a quién se le concedió una patente en el año 1924 (US1506316A), en la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, (USPTO),⁽³⁾ en cuya patente Markush reivindicó una estructura química genérica que sentó un precedente y se convirtió posteriormente en una práctica común.

En el campo de las invenciones químicas, farmacéuticas y agroquímicas, una reivindicación de Markush incluye una fórmula que comprende una estructura base, a la cual se unen subestructuras variables definidas por la letra «R», a la cual se acompaña de un listado de definiciones.

La estructura base representa la característica común de los compuestos, mientras que las subestructuras pueden adoptar variaciones: de sustituyentes, de posición, de frecuencia, de homología, o variaciones de átomos o enlaces.

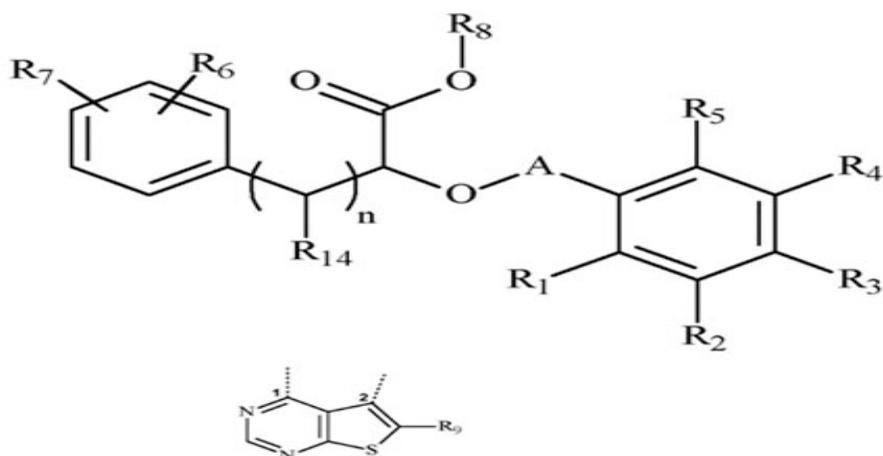
En la figura 1 se observan cuatro tipos de variaciones estructurales.

Los grupos R se refieren a un listado de alternativas específicas, sustituyentes o grupos funcionales, p.ej. metilo, etilo o hidroxilo.

Específicamente, los grupos R6 y R7 dependen del punto de enlace, «n» se refiere a variaciones de frecuencia ($n \geq 1$) en las que ocurren múltiples grupos, como el metileno, y las variaciones de homólogos, como en R1, que se refieren a un grupo genérico: alquilos, cicloalquilos o heterociclos.

Frecuentemente, en las definiciones se incorporan muchos grupos R, cada uno con cientos de sustituyentes, los cuales generan millones o miles de millones de potenciales compuestos. Para que se tenga una idea, una estructura con tres grupos R, cada uno con 100 valores, la estructura incluiría $1 + 100 + 100 + 100 = 301$ fragmentos, los cuales representarían $100 \times 100 \times 100 = 1$ millón de moléculas.

Componente de la fórmula



Legenda:

- A representa el grupo
- R1 representa un grupo lineal o tamificado de alquilo (C1-C8 lineal o ramificado, alquelino (C2-C6)
- R2, R3, R4 y R5 independiente uno de otro representa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo lineal o ramificado de alquilo (C1-C6); etc., o los sustituyentes de uno de los pares (R2, R3), (R3, R4), (R4, R6), cuando se inserta en dos átomos de carbono adyacentes forman un anillo aromático o no aromático compuesto de 5 a 7 miembros que pueden contener de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, etc.
- R6 representa -o-alquilo (C1-C6)-R11.
- R7 representa un átomo de hidrógeno, un grupo lineal o ramificado de alquilo (C1-C6).
- R8 representa un átomo de hidrógeno, un grupo lineal o ramificado de alquilo (C1-C8) o un grupo alquilheteroarilo.

Fuente: WO/2016/207216A1^(3,4)

Fig. 1 - Ejemplo de una reivindicación Markush en una solicitud de patente.

Antes del año 1994, los países desarrollados aceptaban solicitudes de patentes de compuestos químicos y productos farmacéuticos, al contrario de los países subdesarrollados. Sin embargo, a partir de esa fecha ocurrió un cambio de paradigma con la aprobación del acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (acuerdo sobre los ADPIC), y a partir de él,

las oficinas de patentes de los países firmantes del acuerdo comenzaron a admitir solicitudes de patentes relacionadas con invenciones farmacéuticas y empezaron a idear metodologías para el examen de patentabilidad. Consecuentemente, desde entonces y hasta la actualidad, varios países han aprobado directrices o guías específicas, no obstante, las formalidades y requisitos sustantivos para la presentación y concesión de patentes varían de un país a otro.

En la presente investigación se realizó el análisis de las particularidades del examen de patentabilidad de las reivindicaciones Markush y de las invenciones de selección de acuerdo a los requisitos que establecieron varios países y para ello, se discutieron los requisitos en el examen formal y sustantivo, tales como unidad de invención, sustentación en la descripción, suficiencia, así como también, de los requisitos de patentabilidad: novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

Metodología de la investigación, a partir de una búsqueda de información exhaustiva en sitios web oficiales de las oficinas o autoridades internacionales de patentes se pudo identificar y recuperaron las directrices o guías más recientes para el examen de reivindicaciones Markush e invenciones de selección. Estos documentos están disponibles al público deliberadamente con el fin de garantizar la transparencia y la eficacia del sistema de patentes, impedir los efectos negativos de los desarrollos no inventivos en el acceso a los medicamentos y fortalecer el sistema que ha surgido del acuerdo sobre los ADPIC.

Se recuperaron y analizaron documentos de las autoridades siguientes

- Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI).^(4,5)
- Oficina Europea de Patentes, EPO.^(5,6,7,8,9,10)
- Oficina Española de Patentes y Marcas, (OEPM), España.⁽¹¹⁾
- Oficina Coreana de Propiedad Intelectual, (KIPO).^(12,13)
- Oficina Japonesa de Patentes, JPO.^(14,15)
- USPTO ^(16,17,18,19)
- IP-BRICS.^(20,21)
- Administración Nacional de la Propiedad Intelectual de China, (CNIPA).⁽²²⁾

- Oficina del Controlador General de Patentes, Diseños y Marcas de la India, (IPI).⁽²³⁾
- Instituto Nacional de Propiedad Industrial, (INPI),⁽²⁴⁾ Brasil.
- Servicio Federal de Propiedad Intelectual de Rusia, (Rospatent), FSIP.⁽²⁵⁾
- Oficina de Propiedad Intelectual de Filipinas, (IPOPFL).^(26, 27)

Se analizaron también los criterios de los documentos emitidos por el comité permanente sobre el derecho de patentes⁽²⁸⁾ de la OMPI sobre actividad inventiva⁽²⁹⁾ y la OMPI resultó seleccionada al constituir la autoridad que regula la actividad a nivel internacional.

Además, la (CNIPA),⁽²²⁾ (USPTO),^(16,17,18,19) (KIPO),^(12,13) (JPO)^(14,15) y la (EPO)^(5,6,7,8,9,10) fueron seleccionadas por la experticia alcanzada debido al volumen relativamente grande de patentes en el campo farmacéutico que examinan. Brasil, India y Rusia se escogieron porque son países emergentes que han estudiado y aprobado importantes criterios relacionados con el examen de patentes farmacéuticas. En todos los casos, se seleccionaron los documentos oficiales publicados en los últimos cinco años.

Criterios para el examen de patentes farmacéuticas

En esta sección se exponen los criterios recomendados por las autoridades consultadas acerca de los requisitos formales como unidad de invención, suficiencia descriptiva, claridad, precisión y soporte de las reivindicaciones; así como los requisitos de patentabilidad: novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial.

Unidad de invención

Una patente puede referirse a una sola invención o a un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de manera que conformen un único concepto inventivo. Las reivindicaciones Markush se refieren a muchos compuestos por lo que este requisito se debe determinar dentro de la misma reivindicación, y además con respecto a otras reivindicaciones independientes presentes en la misma patente.

Todas las autoridades consultadas establecen que una reivindicación que involucra muchas variantes, cumple con el requisito, si

- a. todas las variantes tienen en común una propiedad o actividad determinada,
- b. comparten una estructura común, es decir, que todas las variantes comparten un elemento estructural importante.

Se cumple con (b), si la estructura común ocupa una parte considerable de sus estructuras, o si una pequeña porción de la estructura compartida es estructuralmente distintiva con respecto al estado de la técnica y primordial para la propiedad o actividad común. El elemento estructural puede ser un componente único o una combinación de distintos componentes unidos entre sí.^(5,21)

En las patentes con reivindicaciones que relacionan una serie de alternativas de compuestos, cuando la estructura común no puede ser el criterio a considerar, todas las alternativas deben pertenecer a una clase reconocida de compuestos químicos.^(5,8,11,16,21)

No obstante, cuando se reportan compuestos que tienen la misma utilidad y que comparten la misma estructura básica, el estado de la técnica puede servir para demostrar que la reivindicación carece de unidad de invención *a posteriori*.^(11,21)

Además, cuando se conozca la fórmula general, pero no se indique que cumplen con la actividad o propiedad reivindicada, el estado de la técnica puede servir para demostrar que la reivindicación carece de unidad de invención, ya que cabría considerar que tal función es inherente a dicha fórmula, ya que el compuesto es inseparable de sus propiedades. Aunque este requisito no constituye un motivo para la denegación de una patente, se le debe prestar atención, ya que su análisis ayudará a definir el alcance de la protección y a eliminar todos aquellos compuestos que no cumplan con el mismo.

Algunos examinadores consideran que en reivindicaciones con muchas alternativas es muy difícil determinar si se cumple o no este requisito, sobre todo por falta de

claridad. Por ello, asumen que se cumple y se enfocan en la determinación del resto de los requisitos.

Requisitos de patentabilidad

Novedad

Una invención es nueva si en la fecha de solicitud, no se halla comprendida en el estado de la técnica. Tanto en la India, como en Brasil o China,⁽²¹⁾ una reivindicación Markush carece de novedad si uno o varias alternativas de compuestos aparecen reportados previamente. Se deben citar el o los documentos en los que aparezcan divulgados. Una publicación genérica previa no afecta la novedad de una específica, mientras que, una divulgación específica si elimina la novedad de una genérica. Si los compuestos ya divulgados no eliminan la novedad de los compuestos reivindicados, entonces la divulgación genérica se debe citar para evaluar el requisito de actividad inventiva. Un compuesto se considera conocido si aparece explícitamente descrito en un documento anterior.

En Rusia,⁽²¹⁾ en la divulgación anterior se debe aparecer también el método de obtención o las propiedades del compuesto. Mientras que en China,⁽²¹⁾ un compuesto se considera divulgado, si se define por el nombre químico, la fórmula molecular, o la fórmula estructural, los parámetros físico-químicos o el proceso de preparación.

Al respecto, un compuesto no se considera nuevo, si se detalla su procedimiento de obtención; además, los compuestos en un rango, como C1-4, destruyen la novedad de los compuestos específicos en los extremos de ese rango, es decir, C1 y C4, pero si el compuesto C4 tiene varios isómeros, los compuestos C1-4 no pueden destruir la novedad de cada isómero. Si al menos una alternativa de la reivindicación Markush no es nueva, la unidad de Invención deberá reconsiderarse: no existe unidad de invención si uno de los compuestos aparece ya descrito junto con la propiedad o el efecto técnico.

En la EPO,⁽⁸⁾ la novedad se analiza a partir de la divulgación previa y la habilitación. Un objeto descrito en un documento está incluido en el estado de la técnica, si la información proporcionada es suficiente para que el experto, en la fecha pertinente,

pueda realizarla, considerando también el conocimiento general en el campo técnico en ese momento. Un compuesto químico, cuyo nombre o fórmula se menciona en un documento, no se considera conocido, a menos que la información contenida en el documento, junto con los conocimientos disponibles en la fecha pertinente, permita prepararlo y aislarlo. Por todo ello, las patentes que afectan la novedad de una invención química se encuentran en la sección experimental, es decir, en los ejemplos, mientras que, en los artículos científicos, se encuentran en los resultados, en las secciones experimentales, o en las figuras. Se requiere una 'descripción individualizada' para anticipar un compuesto o clase de compuestos reivindicados posteriormente.

Según la EPO,⁽⁹⁾ para la novedad se consideran las divulgaciones implícitas, es decir, los contenidos que una persona con conocimientos ordinarios en la materia puede obtener directa e inequívocamente del conocimiento común en el momento en que se divulga la evidencia de invalidación. Esta divulgación puede afectar la novedad de un compuesto químico si está implícito en su conjunto, p.ej., si los productos de partida y los procesos de obtención son idénticos. La carga de la prueba acerca de la distintividad recae en el solicitante, como pruebas comparativas que lo demuestren. Según la EPO,⁽⁹⁾ India⁽²¹⁾ y la USPTO⁽¹⁸⁾ para determinar la novedad debe considerarse las divulgaciones inherentes. Así, el estado de la técnica puede anticiparse sin revelar una característica de la invención reivindicada si esa característica que falta está necesariamente presente, o es inherente. En estos casos, no es necesario que la anticipación inherente requiera que una persona con conocimientos ordinarios de la técnica en ese momento haya reconocido la revelación inherente, pero el resultado debe ser una consecuencia necesaria de lo que se pretendía deliberadamente en la invención, p.ej., la actividad o propiedad de compuestos químicos conocidos son inherentes a los mismos, aunque no se hayan divulgado.

En cualquier caso, para subsanar problemas de novedad, se admiten reformulaciones de la reivindicación reduciendo el alcance mediante la selección de compuestos no comprometidos.

Actividad inventiva

Una invención posee actividad inventiva si no resulta evidente para un experto en la materia tecnológica correspondiente, a partir del estado de la técnica. En la India,⁽²¹⁾ una invención no es evidente si muestra un efecto sorprendente, una sinergia en las combinaciones, o a través de la superación de prejuicios preexistentes. No obstante, la selección de una mejor alternativa/sustituto de entre un grupo conocido es evidente para el experto. Así, cuando se parte de un número limitado de compuestos, evidentes para probar, inclusive la demostración de efectos sorprendentes, resulta evidente, y sin inventiva.

En Brasil, China, y Rusia⁽²¹⁾ evidente significa se puede llegar a la invención por análisis lógico, inferencia o sin experimentación indebida, basados en el estado de la técnica. Para evaluar este requisito, se recomienda considerar: el campo técnico de la invención, el problema a resolver y los efectos técnicos que proporciona con respecto al estado de la técnica anterior. Se analiza si, basado en el estado del arte, un experto se vería motivado a realizar las modificaciones estructurales propuestas. Si se revela materia semejante a la presentada, los compuestos son inventivos si se presentan resultados experimentales comparativos estudiados bajo las mismas condiciones que demuestren un efecto inesperado, correspondiente a la modificación estructural, por ej., la modificación de un sustituyente de un compuesto conocido que resulte en la reducción o eliminación de un efecto adverso en un medicamento indica la existencia de un efecto técnico inesperado.

En China⁽²¹⁾ cuando un compuesto nuevo de con uso o efecto de compuestos conocidos, pero con una estructura diferente, se admite como inventivo sin que se demuestre un efecto inesperado. Los compuestos estructuralmente similares si deben poseer un uso o efecto inesperado. No obstante, no debe negarse la inventiva de un compuesto solo por similitud estructural, ya que resulta necesario argumentar que su uso o efecto es esperado o predecible. Si los compuestos muestran un efecto causado por algo conocido e inevitable, entonces no son inventivos.

En Rusia⁽²¹⁾ la inventiva de un compuesto o un grupo de compuestos químicos se determina a partir de su estructura, su utilidad o propiedad. Así, no son inventivos los

compuestos con estructura similar y la misma propiedad: se espera que compuestos con estructuras parecidas muestren la misma propiedad. En este caso, el inventor podría argumentar con datos la ocurrencia de propiedades útiles que los compuestos análogos no poseen, o mostrar propiedades cuantitativas nuevas. Los compuestos con o sin grupos homólogos -CH₂- sustituyendo átomos de halógenos, p.ej., flúor por cloro, isómeros, derivados simples, como sales o éteres, se consideran análogos estructurales.

En un documento del comité permanente sobre el derecho de patentes de la OMPI⁽²⁹⁾ se exponen criterios de varios países u organizaciones internacionales para admitir la actividad inventiva de las reivindicaciones Markush,

- los compuestos tienen una estructura inesperada, caso poco común;
- presentan un efecto inesperado (caso más frecuente, especialmente si los compuestos son similares).

El efecto inesperado puede ser completamente diferente de los descritos para los compuestos similares conocidos, o bien ser igual, pero con una mejora en los resultados.

Si se analiza la invención reivindicada como un todo, las reivindicaciones Markush no implican actividad inventiva si al menos un compuesto no es inventivo con respecto al estado de la técnica. Los compuestos alternativos si muestran un efecto destacable con respecto al estado de la técnica. De lo contrario, solo se aceptarían aquellos cuya estructura o efecto hayan sido demostrados por el solicitante.

Cuando la evaluación objetiva del estado de la técnica no proporcione una visión clara acerca del criterio de actividad inventiva, en el análisis de este requisito pudieran considerarse algunos indicios secundarios: superación de un prejuicio técnico (para llegar a la invención es preciso superarlo, exigencia elevada de demostración), solución de un problema técnico de larga data, éxito comercial, una solución simple, o un efecto sorprendente.

Cuando la estructura de un compuesto sea similar a la de uno conocido, debe tener un uso o un efecto imprevisto y dicho uso o efecto puede ser

- un uso diferente;
- un avance o mejora significativa del efecto conocido; o
- un uso o efecto que no forme parte, claramente, del conocimiento general del experto o que no pueda deducirse del conocimiento general del mismo.

Aplicabilidad industrial

Una invención es aplicable industrialmente cuando su objeto puede ser reproducido o utilizado en cualquier industria, entendida en un sentido amplio.

En Brasil⁽²¹⁾ la descripción debe explícitamente indicar la forma en la que la invención puede explotarse en la industria, si la misma no se deriva inherentemente de la descripción o la naturaleza de la invención. La descripción tiene que identificar cualquier forma práctica de explotarla. Las declaraciones puramente abstractas o especulativas no cumplen con este requisito.

En Rusia y la India⁽²¹⁾ las invenciones relacionadas con compuestos químicos deben indicar el propósito y la utilidad de forma clara a menos que sean conocidas explícita o implícitamente. En Rusia, la descripción se debe incluir el procedimiento de obtención y las propiedades físico-químicas de los compuestos. La utilidad de la invención en la industria, agricultura, salud, u otros sectores, se verifica en la descripción y en los ejemplos, p.ej., la actividad de un compuesto biológicamente activo se verifica en la descripción en el campo de su aplicación, así como en ejemplos que confirmen la actividad biológica. En la India, la descripción debe revelar una aplicación práctica y el uso industrial en la que demuestre un beneficio concreto, pero el uso especulativo o la indicación vaga y especulativa del posible objetivo no será suficiente.

En China⁽²¹⁾ la invención debe tener un uso práctico, es decir, que puede usarse para la producción y puede producir resultados positivos. En química, el uso práctico está relacionado con la reproducibilidad del objeto o con su proceso de preparación, es

decir, la invención debe ser reproducible, es decir, implementado repetidamente, para tener aplicabilidad industrial.

Suficiencia descriptiva

La redacción de las disposiciones pertinentes sobre la divulgación de la invención es muy similar en la mayoría de las legislaciones y refleja lo dispuesto en el apartado 1 del artículo 29.1 del acuerdo sobre los aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionados con el comercio (ADPIC). En las legislaciones se usan adjetivos, como clara, exhaustiva, completa, cabal, concisa, precisa o exacta a fin de caracterizar la naturaleza de la divulgación y al mismo tiempo aclarar que es necesaria la divulgación para que una persona versada en la materia pueda realizar o ejecutar la invención reivindicada.

En la India⁽²¹⁾ los objetos que no aparecen en la descripción al presentar la solicitud, no son patentables por insuficiencia de la descripción, debido a la prohibición generalizada de agregar materia nueva, p.ej., cuando se reivindican muchos compuestos sin soporte en los ejemplos. Tanto en la India, en China, como en Brasil⁽²¹⁾ la descripción debe ser suficiente para permitir que un experto en la materia lo pueda llevar a cabo sin que necesidad de experimentación indebida. Por lo que, para un producto, se deben incluir ejemplos de todos los compuestos o, al menos, de todas las clases de los compuestos y cuando se trate de una sustancia, una composición o una combinación, debe incluir el procedimiento de obtención y las pruebas realizadas, *in vitro* o *in vivo*, así como los resultados experimentales alcanzados. Se proporcionarán los parámetros de prueba, la elección del método de prueba, y el modo de administración de fármacos. Si se reivindica más de un género o uso farmacológico, deberán incorporarse pruebas relevantes para los mejores representantes de mismo y su correspondiente uso farmacológico.

En Brasil⁽²¹⁾ los ejemplos deben ser representativos de todas las clases de sustituyentes descritos por la fórmula Markush reivindicada. No permite predecir o extrapolar que todos los compuestos con sustituyentes de diferentes clases químicas se obtienen mediante el mismo proceso de preparación, ya que la

naturaleza de las reacciones químicas puede diferir. Por eso, la descripción debe contener ejemplos de preparación de compuestos con diferentes sustituyentes. En todos los casos, debe exponerse una descripción detallada de las reacciones químicas y las condiciones involucradas en los procesos de preparación. La mejor manera de llevar a cabo la invención define cómo se obtienen, por ej., cuando un alquilo (C1 a C6) y un heterocíclico se definen en la misma posición de la fórmula Markush, se consideran suficientemente descritos si se presentan ejemplos para cada uno. Queda claro que, no se puede asumir el mismo procedimiento para compuestos con sustituyentes diferentes.

En China⁽²¹⁾ cuando se reivindique un producto químico, la descripción debe describir la identificación, los procedimientos de obtención y sus usos. Para la identificación de un producto químico, la descripción indicará el nombre químico y la fórmula estructural (incluidos sus grupos funcionales, la configuración estérica de la molécula, etc.) o la fórmula molecular de dicho compuesto. La descripción contendrá las propiedades físico-químicas. El uso o efecto técnico del producto se divulgará por completo. Si una persona experta no puede, sobre la base de la técnica anterior, predecir el uso o el efecto técnico establecido en la invención, la descripción proporcionará suficientes datos cualitativos o cuantitativos de pruebas experimentales para que el experto pueda estar convencido de que la solución técnica permite que se realice el uso y el efecto. La descripción de productos químicos expondrá al menos un método de preparación y revelará las materias primas, procedimientos, condiciones y equipos especialmente adaptados utilizados para que el experto pueda realizar el método. Debe haber un número suficiente de realizaciones para que el experto entienda cómo realizar la invención y comprobar que la misma puede llevarse a cabo y que alcance el efecto como se esperaba a través del alcance definido por las reivindicaciones. Si la descripción se divulga suficientemente o no, se juzga sobre la base de la divulgación contenida en la descripción inicial y las reivindicaciones, cualquier realización y datos experimentales presentados después de la fecha de presentación no se tendrán en cuenta.

En lo que respecta a las reivindicaciones Markush, para que la descripción se considere suficiente, debe incluir los procedimientos de obtención de los compuestos, la caracterización físico-química, y los resultados de pruebas que demuestren que estos poseen la misma propiedad o actividad, así como ejemplos que muestren la mejor forma de llevar a cabo la invención. En Cuba, el incumplimiento de estos requisitos constituye una causa para la denegación de la patente (artículo 38 del Decreto Ley 290/2011)⁽³⁰⁾.

Claridad, precisión y soporte de las reivindicaciones

En India⁽²¹⁾ se plantea que las reivindicaciones en las que las sustancias se definen en términos de sus propiedades o resultados fisiológicos a lograr conducen a la confusión con respecto al alcance de la invención, la mayoría de las veces, son muy amplias y suelen carecer de sustento en la descripción. Además, pueden incluir una pluralidad de inventos distintos. Los compuestos representados por diferentes alternativas deben tener una interrelación técnica.

En Brasil y China⁽²¹⁾ un compuesto químico se reivindica por su estructura química, nomenclatura de acuerdo con las reglas de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada), (IUPAC), u otro nombre que lo defina inequívocamente. No se admiten nombres comerciales o códigos. Cuando no pueda definirse así, puede caracterizarse por su proceso de preparación. No se aceptan reivindicaciones que definen el compuesto por sus propiedades físicas, físico – químicas o biológicas, ni por su aplicación o uso. No se permiten expresiones genéricas, como reivindicaciones de compuestos y sus estereoisómeros, hidratos, solvatos, profármacos, éteres y ésteres u otros derivados. Estas expresiones no identifican los derivados de una manera clara y precisa, ya que se trata de la clase química o función química. En Brasil, sí se aceptan reivindicaciones de compuestos que contienen expresiones genéricas, tales como: "sales farmacéuticamente aceptables" y "sales agrícolas aceptables" porque la sal es una liberación de la fracción activa del compuesto responsable de la actividad, y además, porque el experto en la materia conoce las sales comúnmente

utilizadas en su área de especialización. En Cuba, las expresiones generales de sales no se aceptan.

Todos los sustituyentes reivindicados en la fórmula Markush deben estar sustentados en la descripción. Los términos imprecisos deben definirse mejor, por ej., algunas expresiones que causan imprecisión como arilo carboxílico, arilo heterocíclico, biarilo, alquilo inferior, cicloalquilo y sustituido, deben definirse por tamaño de la cadena, número y naturaleza de los heteroátomos, presencia o ausencia de ramificaciones. En estos casos, es necesario asegurarse que los procesos de preparación permitan la obtención de todos los compuestos.

En China, se permite generalizar en una reivindicación cuando el experto pueda predecir que todas las variantes tienen las mismas propiedades o usos. Las reivindicaciones Markush se examinarán si la generalización está sustentada en la descripción. Cuando la generalización de una reivindicación incluye contenido especulativo y el efecto es difícil de determinar o evaluar de antemano, el alcance supera al contenido descrito en la descripción. Si el experto dudara razonablemente acerca de que uno o más términos u opciones específicas incluidos en los términos genéricos u opciones paralelas no pudieran resolver el problema técnico que pretende resolver la invención y lograr los mismos efectos técnicos, entonces se considerará que la reivindicación no está sustentada en la descripción. En estos casos, se requerirá por falta de sustento y se invitará al solicitante a modificar la reivindicación.

Inventiones de selección

En general, una invención basada en una selección puede implicar, por ejemplo, la selección de elementos, subconjuntos o subcategorías concretos que estén contenidos en una categoría o conjunto más amplios del estado de la técnica, pero que no se hayan divulgado de manera específica en el estado de la técnica.⁽¹⁰⁾

Según la EPO, la novedad de una selección se decide si los elementos seleccionados se describen de forma individualizada en el estado de la técnica. Una selección de una lista única de elementos específicamente divulgados no confiere novedad. Sin

embargo, si se debe hacer una selección de dos o más listas de cierta extensión para llegar a una combinación específica de características, entonces la combinación resultante de características, no descrita específicamente en la técnica anterior, confiere novedad: compuestos químicos individuales de una fórmula genérica conocida, donde el compuesto seleccionado resulta de la selección de sustituyentes específicos de dos o más 'listas' de sustituyentes dadas en la fórmula genérica conocida.

Las selecciones se pueden hacer a partir de invenciones de productos: compuestos químicos en una reivindicación Markush, sus sales, isómeros, ésteres, profármacos, composiciones, combinaciones, etc.; y también relacionada con procedimientos: para la obtención de compuestos o composiciones.

Cuando se obtiene una patente con reivindicaciones Markush, un solicitante podría solicitar una nueva patente sobre una selección específica. En varias jurisdicciones se establece que una divulgación genérica no afecta la novedad de una forma específica, siempre y cuando dicha forma específica no se mencione explícitamente en el estado de la técnica: en forma de ejemplos, pruebas, resultados, listados, cuadros, nomenclatura, fórmula estructural individualizada o método de preparación. La referencia del estado de la técnica para analizar la novedad pudiera estar representada mediante fórmulas Markush. En tales casos, es necesario comprobar si los compuestos divulgados específicamente en el estado de la técnica tienen una estructura tal que puedan eliminar inequívocamente la novedad del compuesto o compuestos en cuestión.

En Argentina, no se permiten patentes de selección sobre productos amparados en reivindicaciones Markush por falta de novedad, aun si se observasen efectos técnicos sorprendentes (Resolución Conjunta 118/2012, 546/2012 y 107/2012 de Argentina). En Ecuador, no se consideran invenciones: una nueva forma de una sustancia, incluyendo sales, esteres, éteres, complejos, combinaciones y otros derivados; así como los polimorfos, metabolitos, formas puras, tamaño de partículas e isómeros (CODIGO INGENIOS, artículo 268/2016).

Como es una selección de compuestos ya descrita en términos generales en un documento anterior, la evaluación de la actividad inventiva de una selección de compuestos conlleva la presentación de datos comparativos en relación con el estado de la técnica. El estado de la técnica más cercano correspondería a los compuestos con mayor similitud estructural específicamente divulgados.

La selección implica actividad inventiva si todas las especies tienen un efecto «distinto», inesperado o sorprendente con respecto a la invención divulgada, cualitativa o cuantitativamente, o si el estado de la técnica disuade de optar por la invención reivindicada. El efecto que se analiza debe ser común a todo el rango seleccionado. Una selección no es inventiva si no representa ningún avance técnico real.

La reivindicación deberá limitarse a la selección que producen el efecto diferente. Cuando se presenten pruebas comparativas para demostrar el efecto inesperado, debe existir semejanza estructural entre el compuesto anterior y la selección; y que solo las sustancias conocidas pueden ser utilizadas en comparaciones de compuestos. Los resultados experimentales que se comparan deben obtenerse bajo las mismas condiciones.

La mera selección de mejores alternativas de una fórmula general conocida en las que se obtienen resultados esperados, es decir, compuestos que presentan la misma propiedad o actividad, resulta evidente para el experto en la materia.⁽²¹⁾ Numerosas autoridades esgrimen que el argumento “evidente probar” puede emplearse para justificar una conclusión de evidencia.

Países como Australia, China, India, Reino Unido, E.E.U.U., o la EPO, establecen que no existe actividad inventiva en la mera verificación de un resultado sugerido por el estado de la técnica, a partir del criterio de que resulte “evidente probar”. P.ej., si la fórmula A-R forma parte del estado de la técnica, donde R es C1-3 alquilo y establece que la eficacia mejora cuando aumenta el número de átomos de alquilo, si se reivindica A-C4H9, el efecto evidentemente aumentaría. Por lo tanto, la invención reivindicada no implica actividad inventiva, ya que el efecto mejorado es inevitable en relación con el estado técnico.⁽²⁹⁾

En el campo de las invenciones farmacéuticas, se indica que el efecto no evidente se atribuye a la «eficacia mejorada», el mismo que se aplica para las nuevas formas o derivados de sustancias conocidas.

En la India, se refiere a la “eficacia terapéutica,” eficacia significa eficacia terapéutica. Características como mejores propiedades de flujo, mejor estabilidad termodinámica y menor higroscopicidad, si bien pueden ser beneficiosas para algunos pacientes, no cumplen con este estándar.

Además, se argumentó que las propiedades relevantes son aquellas que se relacionan directamente con la eficacia terapéutica: un aumento de alrededor del 30 % en la biodisponibilidad califica como aumento de la eficacia terapéutica si se aportan pruebas del mismo.⁽³¹⁾

En Filipinas⁽²⁷⁾ se refiere a:

- eficacia terapéutica; o a cualquiera de las propiedades ventajosas (por ej., biodisponibilidad, estabilidad, o solubilidad),
- una mayor biodisponibilidad, menor neurotoxicidad, mayor potencia, que no se encuentran en la sustancia farmacéutica original,
- puede demostrarse por factores como menores efectos secundarios, un mayor espectro de actividad, la reducción del tiempo de tratamiento, etc.

Aunque estos criterios se tienen en cuenta en las invenciones de selección de compuestos sobre la base de reivindicaciones Markush, juegan un papel muy importante en el análisis de los criterios de patentabilidad las nuevas formas de sustancias conocidas: sales, isómeros, ésteres, composiciones y entre otros.

Por lo que las consideraciones finales permiten señalar que el aprendizaje de los requisitos específicos exigidos por cada autoridad es de vital importancia debido al carácter territorial de los derechos de patentes.

Con este conocimiento, un solicitante o inventor podría ajustar la redacción del documento de solicitud con cierta expectativa de éxito para lograr que su patente sea concedida. Para las administraciones de los registros de patentes, como la Oficina Cubana de la Propiedad Industrial, (OCPI), es útil para adoptar criterios con altos estándares en el examen de solicitudes nacionales.

Las reivindicaciones Markush se redactan con el fin de obtener un amplio ámbito de protección que abarca un gran número de compuestos, pero sus actividades o propiedades no son probadas para la totalidad de los compuestos incluidos en las fórmulas generales, sino sólo inferidas teóricamente a partir de la equivalencia con otros compuestos dentro de la reivindicación. A menudo, este tipo de reivindicaciones generan confusión en cuanto a los requisitos de patentabilidad e involucran problemas de suficiencia y unidad de invención, pues una fórmula demasiado amplia es difícil de indexar, buscar, clasificar y examinar.

Los sistemas de clasificación de documentos de patentes están diseñados para separar los documentos para su posterior búsqueda y recuperación, y si una fórmula Markush es muy amplia de tal forma que no se puede clasificar, su información se vuelve inutilizable y su condición de estado de la técnica es cuestionable, además, resulta difícil determinar cuándo un competidor infringe una patente o cuando una empresa titular de una patente infringe una tecnología conocida en el estado de la técnica.

Por consiguiente, una solicitud de patente que incluya una reivindicación de tipo Markush debe ser exhaustivamente examinada atendiendo a todos los requisitos establecidos y haciendo especial énfasis en:

- Los compuestos alternativos seleccionados de una fórmula general Markush deben ser representativos con relación a todas las posibles clases de compuestos que se definen en la misma.
- La descripción debe contener suficiente información para que un experto en la materia pueda llevarla a cabo en toda su extensión, sin la necesidad de experimentación adicional y sin poseer capacidades inventivas.

- Los objetos de invención reivindicados deben estar sustentados completamente en la descripción, no mediante información general ampliamente conocida del estado de la técnica, sino mediante ejemplos concretos de realización. Y de ser necesario con datos experimentales obtenidos de pruebas que demuestren que fueron obtenidos y además los efectos que se les atribuyen.
- En la mayoría de los sistemas de patentes el análisis de patentabilidad en las patentes de selección llega al requisito de actividad inventiva.
- El efecto distinto, inesperado o sorprendente, para evaluar la actividad inventiva en invenciones de selección para compuestos con actividad farmacológica debe medirse con respecto a la eficacia.
- La adopción de criterios de patentabilidad con altos estándares de novedad y actividad inventiva, evita la concesión de patentes de baja calidad que obstaculizan la competencia y el acceso a medicamentos.

Referencias bibliográficas

1. Scientific Writing Team. Points to consider in Drug Development of Biologics and Small Molecules. [Blog] E.E.U.U.: Nuventra Pharma Sciences. Mayo 2020. [acceso 24/06/2023]. Disponible en: <https://www.nuventra.com/resources/blog/small-molecules-versus-biologics/>
2. Gaudry K, Franklin T. Patent Trends Study Part Eight: Therapeutics and Diagnostic Molecules Industry. [Blog] E.E.U.U: IPWATCHDOG 2019 [acceso 24/06/2023]. Disponible en: <https://n9.cl/9o075>
3. United States Patent and Trademark Office (USPTO). [acceso 06/06/2023]. Disponible en: <https://www.uspto.gov/>
4. Szlávik Z, Kotschy A, Chanrion M, Geneste O, Davidson JEP, Brooke JM, *et al* Nuevos derivados de hidroxiácido, un proceso para su preparación y composiciones farmacéuticas que los contienen. Francia: Laboratorios Servier y Vernalis (R&D)

- Limited. Patente [CO2017012845A2](https://patents.google.com/patent/CO2017012845A2), 29/12/2016 [acceso 06/06/2023]. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/CO2017012845A2/es>
5. OMPI. Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT). Directrices de Búsqueda Internacional y de examen preliminar internacional del PCT. 2022. [acceso 21/05/2023]. Disponible en: <https://www.wipo.int/export/sites/www/pct/es/docs/texts/ispe.pdf>
6. European Patents Office (EPO); Munich, Alemania: EPO; 2023 [acceso 04/07/2023] Disponible en: <https://n9.cl/r20d7>
7. European Patent Office (EPO). Guidelines for Examination, Markush grouping (alternatives in a single claim). Munich, Alemania: EPO; 2023 [acceso 06/06/2023]. Disponible en: https://www.epo.org/en/legal/guidelines-epc/2024/f_v_3_2_5.html
8. European Patent Office (EPO). Guidelines for Examination. Enabling disclosure of a prior-art document. Múnich, Alemania: EPO; 2023 [acceso 07/07/2023]. Disponible en: https://www.epo.org/en/legal/guidelines-epc/2024/g_iv_2.html
9. European Patent Office (EPO). 6. Implicit disclosure and parameters. Guidelines for examination. Chapter VI - Novelty. Munich, Alemania: EPO; 2023. [acceso 04/07/2023]. Disponible en: <https://n9.cl/sslj0>
10. Office in Europe of Patents, (EPO). Guidelines for Examination 8. Selection inventions; 2023 [acceso 04/07/2023]. Disponible en: https://www.epo.org/en/legal/guidelines-pct/2024/g_vi_8.html
11. Oficina Española de Patentes y Marcas, (OEPM) Directrices de examen de solicitudes de patentes (Ley 24/2015). España: OEPM; 2023 [acceso 21/05/2023]. Disponible en: https://www.oepm.es/export/sites/portal/comun/documentos_relacionados/PDF/Directrices_Patentes_Marzo_2023.pdf
12. Korean Intellectual Property Office. (KIPO). Korea: KIPO, 2024 [acceso 04/07/2023] Disponible en: <https://www.kipo.go.kr/en/MainApp?c=1000>
13. Korean Intellectual Property Office. (KIPO). Patent Examination Guidelines. Korea: KIPO; 2023. [acceso 04/07/2023]. Disponible en: <https://n9.cl/wx0r61>
14. Japan Patent Office. (JPO). Japan: JPO; 2024 [acceso 04/07/2023] Disponible en: <https://www.jpo.go.jp/e/>

15. Japan Patent Office (JPO). Examination Guidelines for Patent and Utility Model in Japan. Japan: Japan Patent Office (JPO); 2022 [acceso 04/07/2023] Disponible en: <https://n9.cl/i5622>
16. Office de Marcas y Patents Registered. (USPTO). 2117 Markush claims [R-07.2022], Manual of Patent Examination Procedure (MPEP). E.E.U.U.: USPTO; 2022 [acceso 04/07/2023]. Disponible en: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2117.html>
17. Office de Marcas and Patents Registered (USPTO). 803.02 Election of Species Requirements – Markush Claims [R-07.2022], Manual of Patent Examining Procedure. E.E.U.U.: USPTO; 2022 [acceso 04/07/2023]. Disponible en: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s803.html>
18. Office de Marcas and Patents Registered (USPTO). 2144.01 Implicit Disclosure [R-10.2019]. E.E.U.U.: USPTO; 2019 [acceso 04/07/2023]. Disponible en: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2144.html#d0e210719>
19. Office de Marcas and Patents Registered (USPTO). 2112 Requirements of Rejection Based on Inherency; Burden of Proof [R-10.2022]. E.E.U.U.: USPTO; 2022 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.uspto.gov/web/offices/pac/mpep/s2112.html>
20. IP BRICS, Intellectual Property BRICS, mecanismo de cooperación entre las oficinas de propiedad intelectual de Brasil, Rusia, India, China y Sudáfrica. BRICS; 2023 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <https://n9.cl/az6js>
21. Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INPI). IP-BRICS. Markush Project. Brasil: INPI; 2020 [acceso 04/07/2023]. Disponible en: http://www.ipbrics.net/download/2021/10-markush%20formula_report2020_VF.pdf
22. CNIPA. China National Intellectual Property Administration. China: CNIPA; 2023 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <https://english.cnipa.gov.cn/>
23. IPI. Intellectual Property India. India: IPI; 2023 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.ipindia.gov.in/>
24. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial, Brasil. Brasil: INPI; 2022 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.gov.br/inpi/pt-br>

25. FSIP. Federal Service for Intellectual Property, Rusia. Rusia: FSIP; 2022 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <http://government.ru/en/department/244/>
26. IPOPHL. Intellectual Property Office of Philippines, Filipinas. Filipinas; IPOPL; 2022 [acceso 05/07/2023]. Disponible en: <https://www.ipophil.gov.ph/>
27. IPOPHL (Filipinas). Patent Procedure & Examination Guidelines. 2018. Filipinas; IPOPL; 2019 [acceso 04/07/2023] Disponible en: <https://www.ipophil.gov.ph/patent/patent-examination-guidelines/>
28. SCP. Standing Committee on the Law of Patents. [acceso 04/07/2023]. Disponible en: <https://www.wipo.int/policy/en/scp/>
29. Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). Comité Permanente sobre el Derecho de Patentes. Estudio adicional sobre la actividad inventiva (tercera parte). Ginebra, Suiza: OMPI; 2019. [acceso 04/07/2023]. Disponible en: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/scp/es/scp_30/scp_30_4.pdf
30. República de Cuba. Gaceta Oficial No. 021/2012 – Extraordinaria. Decreto-Ley 290. De las Invenciones y Dibujos y Modelos Industriales. Cuba, La Habana; 2011.
31. Suleman PM. India: A Study On: Novartis AG v. Union of India. India: MONDAQ; 2019. [acceso 17/07/23] Disponible en: <https://n9.cl/urcoj>

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.