

UNIVERSIDAD ESTATAL A DISTANCIA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ESCUELA DE CIENCIAS SOCIALES Y HUMANIDADES
MAESTRÍA PROFESIONAL EN PROPIEDAD INTELECTUAL

ANÁLISIS DE LOS CRITERIOS DE EXPERTOS SOBRE LOS POSIBLES
EFECTOS SOCIOECONÓMICOS DEL FENÓMENO DE POLIMORFISMO DE
SUSTANCIAS MEDICAMENTOSAS EN MATERIA DE PATENTES DE
INVENCIÓN EN COSTA RICA

Trabajo Final de Graduación para optar al grado de Magister en Propiedad
Intelectual

GERMAN L.MADRIGAL REDONDO

Sede Central

Año 2009

}

ACTA DE APROBACIÓN

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, a mis compañeros de estudio, a lo profesores y a mi comité asesor por su ayuda y sus sabios consejos.

DEDICATORIA

A mi abuela Elida Orozco Elizondo

RESUMEN

La propiedad intelectual ha generado una serie de polémicas en Costa Rica, en los últimos años, esta se define como la protección de bienes intangibles producidos por el intelecto, en especial la protección de la propiedad industrial se debatió con mucha fuerza, por sus implicaciones en afectaciones socioeconómicas, las patentes de invención forman parte de la propiedad industrial. El polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención, en especial se ha convertido en un punto de discordia entre las distintas doctrinas y legislaciones a nivel mundial ya que involucra criterios muy técnicos y especializados que al mismo tiempo se puede ver afectados por condiciones socioeconómicas de la población en general, en particular a nivel de la salud humana y animal. Es por esta razón, que este estudio pretendió analizar la situación actual del fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención en Costa Rica mediante un diagnóstico cualitativo de la situación actual, utilizando como principal fuente de información grupos de personas expertas nacionales, de los cuales se compararon sus principales criterios relacionados con el tema obtenidos por medio de una entrevista semiestructurada, con los establecidos en la doctrina y literatura en general sobre este tópico. Se logró mediante la triangulación de la información analizar la situación actual del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención, cumpliendo con esto con el objetivo general de la investigación, y la pregunta principal de investigación planteada, se logró determinar mediante los criterios de personas expertas los cuatro conceptos fundamentales que definen la situación actual del fenómeno polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención en Costa Rica, entre ellos están la definición de polimorfismo farmacéutico, las ventajas y desventajas del fenómeno a nivel socioeconómico, la opinión sobre la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica y la situación actual del fenómeno en Costa Rica, con esto logró cumplir con los objetivos específicos del trabajo y se contestaron las preguntas secundarias de investigación. Al final del trabajo se realizan las principales conclusiones del estudio, junto con una serie de recomendaciones para futuros estudios sobre el tema.

ÍNDICE

Capítulo	Página
1. INTRODUCCIÓN.....	1
Preguntas de investigación	12
Pregunta Principal.....	12
Preguntas Secundarias.....	13
Objetivos del Proyecto	13
Objetivo General	13
Objetivos Específicos	13
Definición de Términos y Variables.....	14
Delimitaciones	15
2. MARCO TEÓRICO	17
Conceptos Fundamentales sobre la Propiedad Intelectual	
Farmacéutica.....	17
Asuntos Preliminares.....	17
Algunos Aspectos de la Legislación Internacional.....	19
Definiciones Generales.....	24
Algunos Aspectos Importantes sobre Patentes de Invención.....	30
Conceptos generales.....	30
Criterios de Patentabilidad.....	34
Conceptos Generales sobre Termodinámica.....	52

Definiciones Generales.....	52
Primer Principio de la Termodinámica.....	58
Cambio de fase a T y P constantes.....	64
Segundo Principio de la Termodinámica.....	66
Tercer Principio de la Termodinámica.....	70
Equilibrio de Fases y la Regla de las Fases.....	73
Equilibrio de las fases.....	73
Regla de las fases.....	74
Diagrama de Fases de un solo Componente.....	76
Equilibrio sólido-líquido.....	82
Transiciones de fase sólido-sólido.....	82
Conceptos Fundamentales de Polimorfismo Farmacéutico.....	91
Definiciones Generales.....	91
Conceptos generales de Pseudopolimorfismo o Solvatomorfismo.....	94
Conceptos Generales de Amorfismo.....	94
Conceptos Generales de Polimorfismo.....	95
Sistemas Enantiotrópicos.....	95
Sistemas Monotrópicos.....	96
Relaciones entre Polimorfismo Farmacéutico y Patentes de Invención.....	104
Relaciones Socioeconómicas Generales.....	104
El Caso del Clorhidrato de Ranitidina.....	109
El Caso de Clorhidrato de Paroxetina.....	114
3. METODOLOGÍA	122

Tipo de investigación	122
Modalidad del Trabajo final de Graduación.....	122
Enfoque Metodológico.....	122
Participantes y su Selección	124
Participantes.....	124
Selección de Participantes.....	125
Trámites para Realizar el Trabajo Final de Graduación	128
Técnicas para la Obtención de la Información y sus Instrumentos.....	130
Técnicas para la Obtención de la Información.....	130
Entrevista semiestructurada.....	130
Revisión de documentos.....	131
Instrumentos de Recolección de Información.....	132
Entrevista a grupos de personas expertas.....	132
Matriz de Revisión de Documentos.....	133
Mapa conceptual.....	133
Validación de los Instrumentos.....	134
Procedimientos para recolectar la información	134
Revisión de Documentos.....	134
Entrevistas a Grupos de Personas Expertas.....	137
Procedimiento para Analizar la Información	137
Análisis de Documentos.....	137
Análisis de Entrevistas a Grupos de Personas Expertas.....	138
Triangulación de la Información.....	139

Mapa Conceptual.....	140
4. RESULTADOS Y SU DISCUSIÓN	142
Presentación de los Resultados y su Discusión.....	142
Resultados de los Criterios Obtenidos en las Entrevistas a Grupos de Personas Expertas.....	144
Sobre el Concepto de Polimorfismo Farmacéutico en Costa Rica.....	144
Sobre la Patentabilidad de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica.....	150
Sobre las Ventajas y Desventajas en Relación con las Afectaciones Socioeconómicas del Patentamiento de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica...	157
Sobre el Estado Actual de la Situación del Patentamiento de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica.....	164
Resumen de los Resultados.....	170
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	176
Conclusiones sobre el Estado Actual del Fenómeno de Polimorfismo Farmacéutico y sus Afectaciones Socioeconómicas en Costa Rica.....	176
Recomendaciones Derivadas del Estudio Diagnóstico del Fenómeno de Polimorfismo Farmacéutico y sus Afectaciones Socioeconómicas en Costa Rica....	180
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	182
ANEXOS	189
A. Entrevista utilizada en la investigación.....	190
B. Matriz para Recopilar y Procesar Información de los Documentos.....	194
C. Ejemplo de Mapa Conceptual para el Análisis de Información.....	196
D. Cronograma de Actividades del Trabajo Final de Investigación.....	198

LISTA DE FIGURAS

Figuras	página
1. Esquemas de Sistemas Termodinámico.....	54
2. Ejemplos de Sistemas Termodinámicos Homogéneos y Heterogéneos.....	56
3. Diagrama de fases de un solo componente.....	72
4. Diagrama de fases del agua.....	77
5. Diagrama de fases del azufre.....	83
6. Diagrama de fases ampliado del agua.....	84
7. Diagrama de fases del carbono.....	84
8. Diagrama de energía–temperatura para un sólido cristalino a presión constante.....	89
9. Diagrama de energía–temperatura para un sistema farmacéutico polimorfo enantiotropico.....	90
10. Diagrama de energía–temperatura para un sistema farmacéutico polimorfo monotrópico.....	91
11. Esquema sobre la clasificación de los criterios de patentabilidad de las moléculas polimórficas farmacéuticas.....	106
12. Estructura química de la ranitidina.....	110
13. Ejemplo 32 de la US Patent No. 4,128,658 clorhidrato ranitidina.....	111
14. Estructura química de la paroxetina.....	115
15. Clasificación de los Grupos de Personas Expertas que Participaron en el	

Presente Trabajo Final de Investigación.....	143
16. Opinión Sobre el Concepto de Polimorfismo Farmacéutico.....	145
17. Definición del Concepto de Polimorfismo Farmacéutico Obtenida del Estudio de las Fuentes investigadas.....	149
18. Resumen de los criterios sobre el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.....	153
19. Ventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica...	158
20. Desventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.....	159
21. Resumen de los criterios de las personas expertas sobre la situación actual del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.....	165
22. Resumen de logros por Objetivo de la presente investigación.....	171
23. Resumen de los conceptos sobre polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con el objetivo general del estudio.....	172

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

En el presente apartado se describe la introducción y justificación del trabajo final de investigación, así como las preguntas de investigación, los objetivos del trabajo, se continúa con las definiciones principales del trabajo y por último se describen las limitaciones del trabajo final de investigación.

La propiedad intelectual se refiere a una serie de derechos exclusivos otorgados a las personas creadoras y, o, titulares de bienes inmateriales intelectuales, los cuales se derivan de la posesión legítima de los mismos. Este primer acercamiento puede quedar más claro al analizar la siguiente definición: “La propiedad intelectual (IP por sus siglas en inglés) se refiere a las patentes, marcas, derechos de autor (copyright), diseños industriales, y otros tipos de bienes intangibles, que se originan en las creaciones de la mente, y en su sentido más amplio, no tienen forma física” (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2007, p. 6). Al referirse, que en su sentido más amplio, no poseen forma física, se refiere a que a pesar de ser intangibles por definición estos bienes pueden convertirse en materia física como un producto, un libro, una botella, entre otros productos o servicios.

La importancia de la propiedad intelectual en la sociedad subyace en que, como toda propiedad, concede a su titular una serie de derechos patrimoniales exclusivos los cuales pueden ser útiles a nivel comercial.

Si a lo anterior, además, le es sumado que los bienes protegidos generan a su creador o creadora otro tipo de derechos concernientes al ámbito moral, se puede confirmar que la tutela de los derechos y su ejercicio se vuelven indispensables para estimular el ingenio humano, junto con acelerar y aumentar la génesis de nuevas ideas.

La Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) es el ente mundial que se encarga de regir y vigilar el respeto y cumplimiento de estos derechos. Esta institución reconoce la importancia de los derechos en el ámbito del comercio internacional, este el epicentro de estas discordias. Con respecto del valor comercial de estos derechos, la OMPI señala “como todo tipo de bienes la IP, es un activo que puede generar ingresos. Es por esto que se le considera como tal” (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2007, p. 7).

De manera general, debido a la temática que abarca la propiedad intelectual se puede explicar el interés que genera ésta, principalmente al posible retorno de recursos económicos que puede brindar a su creador o creadora, o a las personas que fungen como titulares de tales derechos, para especificar más el concepto se puede ampliar la definición y enmarcarla en dos categorías principales *los Derechos de Autor y la Propiedad Industrial*.

Los derechos de autor y conexos se refieren a los derechos, tanto morales como patrimoniales, concernientes a las obras artísticas, científicas y literarias en el más amplio sentido de la palabra. Para una aproximación más cercana se

transcribe lo que dicta el artículo 1 de la Ley 6683 de Costa Rica sobre Derechos de Autor y Conexos:

ARTICULO 1º.- Las producciones intelectuales originales confieren a sus autores los derechos referidos en esta ley. La protección del derecho de autor abarcará las expresiones, pero no las ideas, los procedimientos, métodos de operación ni los conceptos matemáticos en sí. Los autores son los titulares de los derechos patrimoniales y morales sobre sus obras literarias o artísticas. (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983, p. 1)

Lo que la doctrina define por derechos conexos son: los derechos que obtienen los intérpretes, ejecutantes, productores, editores, entre otros actores que participan o generan una actividad derivada de la obra (Iglesias y González, 2006). Es importante resaltar que el Acuerdo General sobre Propiedad Intelectual y Comercio, firmado por los países incorporados a la Organización Mundial de Comercio (OMC), denominado comúnmente como ADPIC, en su artículo 10, indica claramente, y sin duda para interpretaciones, que los programas de cómputo se protegerán por medio de los derechos de autor.

El alcance de la propiedad industrial se puede enmarcar en un conjunto heterogéneo de categorías de bienes inmateriales que, por su naturaleza, son usadas en la industria, entendiéndose la industria en su más amplio sentido. Sobre este punto, la OMPI en el documento “Comprendiendo a la Propiedad industrial” aclara el término industria:

La amplia aplicación del término *industrial* está claramente asentado en el Convenio de París para la protección de la propiedad industrial (Artículo 1(3)): La propiedad industrial debe ser entendida en el más amplio sentido y deber aplicable no solo a la industria y al comercio propiamente, sino también extenderse a la agricultura, industrias de cualquier denominación, y a todos los tipos de manufactura de productos naturales, por ejemplo: vinos, granos, tabaco, frutas, minerales, aguas minerales, cervezas, flores y sabores (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2008; p.2).

Se puede confirmar que la intención del “Convenio de París” es el de proteger los bienes intangibles que por sus características son útiles en la industria y comercio sea cual sea este tipo de actividad, son categorizados dentro de la propiedad industrial, entre estos se incluyen las marcas, las denominaciones de origen o geográficas, los emblemas, las patentes de invención, los diseños industriales, entre otros tipo de categorías.

En conclusión, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, se basa en el artículo 1 del “Convenio de París” para aclarar que cuando se hace referencia a la industria con respecto a los bienes tutelados por la propiedad industrial, debe entenderse e interpretarse desde el punto más amplio del espectro, incluyendo a la agricultura, el comercio y otras denominaciones de industria.

Para continuar sobre esta temática es relevante definir el término patente de invención, que se enmarca en el concepto central de la presente investigación.

Según Rapela y Schotz, se define patente de invención de la siguiente forma: “El derecho de patentes protege las invenciones que sea nuevas, posean mérito inventivo y posean aplicación industrial a criterio de la oficina de patentes local” (2006, p. 27). Por tanto se puede interpretar que una patente de invención es un derecho exclusivo brindado por el Estado para los titulares de una solicitud de patente que cumpla los requisitos anteriores. De esta breve definición descuelgan tres importantes puntos para este trabajo:

- 1) Definir si solo las invenciones son patentables en Costa Rica.
- 2) Definir el concepto de Invención.
- 3) Definir si el polimorfismo farmacéutico es una invención.

Para analizar el primer punto cabe la pregunta ¿Son patentables solamente las invenciones en Costa Rica? Es por esto que se debe dirimir qué es una invención y que no.

Para esto nos referimos al artículo 27 del “Acuerdos sobre Comercio y Propiedad Intelectual” (ADPIC) el cual señala dos categorías de invención: las de producto y las de procedimiento, nos referimos al “ADPIC” porque este enmarca la mayoría de las obligaciones que debió cumplir el país en materia de propiedad intelectual para poder formar parte de la Organización Mundial de Comercio (OMC). Este artículo referido señala:

Artículo 27

Materia patentable

Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial. Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo 4 del artículo 65, en el párrafo 8 del artículo 70 y en el párrafo 3 del presente artículo, las patentes se podrán obtener y los derechos de patente se podrán gozar sin discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país (Organización Mundial de Comercio, 1996, p. 6).

Es decir, este artículo no explica de manera clara a qué se refiere con el concepto de invención. Simplemente categoriza dos tipos de invención las de producto y las de procedimiento y, además, aclara qué puede pertenecer a cualquier campo de la tecnología

Por otra parte la legislación local delega en el Reglamento 15222 MIEJ, la definición de invención de producto y de procedimiento sin llegar a lograr precisar claramente qué es una invención, lo que provoca inseguridad jurídica para todos aquellos campos como el polimorfismo farmacéutico, los programas de cómputo y otros conceptos similares para los cuáles no existe un instrumento legislativo que enmarque de manera clara y precisa el alcance de la palabra invención, dejándolo muchas veces a una interpretación *conceptual* que genera mucha discusión. Al respecto dicho reglamento señala.

ARTÍCULO 3º.- Definición de invención.

1) Una invención de producto podrá referirse, entre otros, a cualquier sustancia o material y a cualquier artículo, aparato, máquina, equipo, dispositivo u otro objeto o resultado tangible, así como a cualquier parte de los mismos.

2) Una invención de procedimiento podrá referirse, entre otros, a cualquier secuencia de etapas, o a sus partes y modalidades, conducentes a la fabricación o a la obtención de un producto o de un resultado (Costa Rica Procuraduría General de la República, 2000,p.1).

Se puede concluir inicialmente que la legislación costarricense solo permite la patentabilidad de invenciones y no de otras formas en que se manifiesta el intelecto humano. Para el segundo punto se debe referir a la doctrina ya que, como se apuntó, la legislación no incluye una definición clara y precisa de invención.

Ante este panorama para poder definir claramente el término de invención y los alcances del mismo, se debe referir el concepto vertido por el "*Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española*" (2000), que define invención como:

Invención. (Del lat. inventiō, -ōnis).1. f. Acción y efecto de inventar.,2. f. Cosa inventada.3. f. Engaño, ficción. 4. f. Parte de la retórica que se ocupa de cómo encontrar las ideas y los argumentos necesarios para desarrollar un asunto (p. 1231).

Por otra parte, inventar según el mismo diccionario se define como: *“inventar. (De invento). 1. tr. Hallar o descubrir algo nuevo o no conocido.2. tr. Dicho de un poeta o de un artista: Hallar, imaginar, crear su obra.3. tr. Fingir hechos falsos.4. tr. Levantar embustes”* (p. 1233).

A pesar de lo anterior, podríamos aclarar que según el artículo 1 de la Ley 6067, los descubrimientos no son patentables, por lo que la definición académica, no es exacta, ni acoplable a la legal, por lo que deben referirse otras fuentes para lograr conseguir una definición de invención.

Es decir en conclusión, para contestar la primera pregunta la legislación indica que solo las invenciones y no los descubrimientos pueden gozar de protección en materia de patentes de invención en Costa Rica, mientras para contestar la segunda es necesario profundizar un poco más en lo que señala la doctrina, lo que se hará a continuación.

Para aclarar el segundo punto y analizar el tercero objeto de nuestro estudio, en adelante se buscará establecer cuáles son las características de una invención para lograr definirlo correctamente, y si el polimorfismo farmacéutico podría considerarse una invención. Una primera aproximación que se ampliara más adelante, señala que la principal diferencia entre el descubrimiento y una invención, es el acto de generación del mismo, ya que la acción de un descubrimiento es eminentemente deductiva, y la de un invento es inductiva.

Finalmente, se debe aclarar el concepto de polimorfismo farmacéutico. Harry Brittain, en su revisión Polymorphism y Solvatomorphism publicado en el *Journal of Pharmaceutical Sciences* (2007), señala:

Es ampliamente conocido que muchas de las sustancias medicamentosas y sus compuestos orgánicos relacionados, pueden ser obtenidos en más de una forma de estado sólido cristalinaEl término polimorfismo denota esos sistemas cristalinos en los que una sustancia puede existir en estructuras características para diferentes celdas unitarias, pero en donde cada una de las formas consiste en exactamente la misma composición elemental” (p. 706).

Pero, caben otras preguntas de importancia para el presente estudio, por ejemplo ¿Por qué los conceptos ligados al polimorfismo de medicamentos en materia de patentes de invención pueden generar conflictos de interés económico y social en Costa Rica? Esta es una pregunta muy importante, porque de la misma se pueden derivar otras preguntas que plantear, ¿Cuál es la situación actual del fenómeno del Polimorfismo Farmacéutico en Costa Rica relacionado a patentes de invención? y ¿Cómo se ha desarrollado y descrito el tema del Polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención en Costa Rica?

Para responder estas preguntas, es necesario enmarcar al polimorfismo de medicamentos en alguna de las categorías de propiedad intelectual. La categoría, siguiendo la definición del artículo 27 del “ADPIC”, que delimitaría de manera más

correcta al polimorfismo de sustancias medicamentosas sería la reivindicación de producto siempre y cuando, cumpliera las características de patentabilidad que se establecen a nivel mundial según los acuerdos firmados por Costa Rica.

En los siguientes apartados se analizará la definición de patente y el porqué se podrá enmarcar al polimorfismo farmacéutico como susceptible de protección en esta categoría en caso de que se considera una invención.

Este tema es importante ya que existen a la fecha pocos estudios académicos mundiales, y ninguno en Costa Rica, que abarquen ésta problemática.

Costa Rica es un país en desarrollo con una incipiente industria farmacéutica de productos multiorigen. El polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención, ha sido tema de discusión en numerosos países ya que muchas ocasiones puede considerarse como una barrera a la entrada de productos multiorigen a los diferentes mercados.

Esto afecta directamente la oferta de productos medicamentosos que pueda disfrutar la población, y además disminuir la presión sobre el costo final de los medicamentos de venta al público y a las instituciones, lo que puede generar un precio muy elevado de estos productos, disminuyendo la accesibilidad de los mismos.

Al ser este un tema complejo en el cuál se debe conocer no solo de propiedad industrial o, más propiamente dicho, de patentes de invención, sino, además, también debe manejarse complicados conceptos farmacéuticos y

fisicoquímicos que muchas veces no son fácilmente desarrollables. Por otra parte igualmente debe entenderse los factores sociales y delimitarlos dentro de una economía de mercado y sopesar la importancia de la salud pública y el acceso a medicamentos en un país en desarrollo, esto hace que sea muy relevante para el país analizar el impacto de todos estos factores en el desarrollo social y económico de Costa Rica.

La academia, los burócratas costarricenses y la población en general desconocen los efectos que esta problemática ha generado en otros países. Es claro que el acceso a medicamentos es una prioridad de cualquier tipo de población. Al ser una época de aplicación de numerosas reformas en el tema de patentes, es sumamente peligroso que personas sin el dominio adecuado de la problemática tome decisiones al respecto.

Analizar los factores barrera que afectan dicho acceso y poder cuantificar la afectación de dicha asimetría resultaría muy importante para poder tomar medidas que aminoren posibles efectos negativos sobre la salud de la población. No obstante, al no existir un diagnóstico del estado actual del tema del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención, es imposible evaluar si es necesario implementar algún tipo de medidas precautorias y, o, establecer cuáles serían el tipo de medidas que se deberían tomar.

Por tanto, al haber un involucramiento de factores de desarrollo económico y social que se enmarcan en este tipo de afectación, además, por parte de las empresas farmacéuticas multiorigen nacionales principalmente que podrían

verse afectadas patrimonialmente, y en suma la imposibilidad de estas de aumentar la oferta de medicamentos multiorigen debido a la implementación de barreras de entrada, o de elevar el costo marginal de los medicamentos multiorigen que conlleva incluir en los costos el riesgo de demandas o de asesoría especializada para poder evitar las mismas. Se presentaría un efecto de encadenamiento con los sistemas de salud que principalmente se evidenciaría en una disminución de la capacidad de compra de medicamentos.

Al ser esto un tema de interés nacional, debido a sus posibles efectos sobre la seguridad social, es por lo tanto fundamental su estudio a nivel de una Maestría para lograr un panorama inicial de la situación y dejar cimentadas las bases de posteriores estudios que evalúen valores cuantitativos del problema planteado. Igualmente es importante para evaluar de manera inicial si estos factores están ya generando presión de algún tipo sobre la capacidad de compra, o sobre el nivel de precios de medicamentos.

El presente trabajo de investigación consistió en un diagnóstico de los criterios fundamentales que relacionan el fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y se analizaron con respecto a las posibles afectaciones socioeconómicas en Costa Rica describiendo la situación actual del problema.

Este estudio pretendió analizar en el campo de la protección, en materia de patentes de productos farmacéuticos, la posible afectación social en particular se relacionaron los conceptos y conocimientos que tenían sobre el tema tres

grupos de personas expertas, y de esta manera se puedan predecir situaciones futuras a nivel socioeconómico, las cuáles por sus características estuvieran muy involucradas con la problemática de estudio.

Además esto permitió comparar estos criterios, con los externados en la doctrina y en especial se analizó si los factores que se señalan en la literatura como consecuencia directa de la relación del polimorfismo de medicamentos en materia de patentes de invención con causas de afectación social son también percibidas o se reproducen en Costa Rica. Finalmente, ante la llegada de nuevos Tratados Comerciales y la puesta en ejecución de numerosos acuerdos en materia de patentes de invención, en especial, el denominado convenio de París y el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes (PCT), es un menester muy importante conocer los criterios especializados externados por las personas expertas para poder plantear, en el futuro, estrategias que amortigüen posibles efectos nocivos a nivel económico y social.

Preguntas de Investigación

Pregunta Principal

¿Cuál es la situación actual sobre los posibles efectos socioeconómicos del fenómeno de polimorfismo de sustancias medicamentosas en materia de patentes de invención en Costa Rica?

Preguntas Secundarias.

¿Cuáles son los principales criterios de personas expertas sobre los posibles efectos socioeconómicos del fenómeno de polimorfismo de sustancias medicamentosas en materia de patentes de invención en Costa Rica?

¿Cuáles son las principales ventajas y desventajas externadas por diferentes grupos de personas expertas sobre el fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con afectaciones socioeconómicas en Costa Rica?

Objetivos

Objetivo General

- 1) Diagnosticar la situación actual en Costa Rica del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con efectos socioeconómicos mediante el análisis de criterios de personas expertas.

2) Objetivos Específicos

- 1) Establecer los principales criterios que relacionan el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención a nivel socioeconómico en Costa Rica mediante la recopilación y el análisis de las opiniones brindadas por diferentes grupos de personas expertas.

- 2) Establecer, mediante la información recopilada y el análisis de los criterios brindados por diferentes grupos de personas expertas cuales, son las ventajas y desventajas que relacionan el fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención con los posibles efectos socioeconómicas en Costa Rica.

Definición de Términos y Variables

Afectaciones Socioeconómicas: Para esta investigación se definió como todos aquellos eventos, acciones, o relaciones que distorsionan el ambiente natural del comercio de los bienes y que, a la vez, generan algún tipo de problema social a los individuos sin importar su edad, sexo, cultura, raza, posición económica, entre otros, o a empresas, organizaciones o instituciones.

Derechos Económicos: Derechos de contenido económico reconocidos en exclusiva a la persona creadora intelectual para controlar los actos de explotación de su creación, y en particular, los rendimientos generados por sus creaciones (Iglesias y González, 2006).

Profesional Farmacéutico: Para esta investigación, se definió como aquella persona profesional que ostenta como mínimo el título de Licenciado en Farmacia y el título profesional de Doctor en Farmacia, por haber cumplido los requisitos que establece la Ley Orgánica del Colegio de Farmacéuticos y estar incorporado al mismo.

Funcionario del Registro: Para esta investigación, se definió como aquella persona contratada por el Registro Nacional para trabajar en el Departamento de

patentes de Invención y que se encarga de los trámites administrativos para la inscripción o denegación de una patente de invención.

Patente de Invención: Invención nueva que implica una actividad inventiva y es susceptible de aplicación industrial. La ley concede a sus inventores un derecho de exclusiva sobre dicha invención por un tiempo determinado (Iglesias y González, 2006).

Perito Farmacéutico: Persona con conocimientos específicos sobre determinada rama del saber o de las artes que informa, bajo juramento, al juzgador sobre puntos litigiosos en cuanto se relacionan con su especial saber o experiencia. (Iglesias y González, 2006). En este caso, se especializa en el análisis de patentes de invención de materia farmacéutica y en especial de polimorfismo farmacéutico.

Polimorfismo Farmacéutico: Diferentes formas tridimensionales ordenadas en el espacio que toman las moléculas farmacéuticas en estado sólido. (Brittain, 1999).

Delimitaciones

El presente estudio, al ser de tipo cualitativo de diagnóstico descriptivo, se centró en establecer una serie de criterios sobre el tema de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y relacionarlos con posibles afectaciones a nivel socioeconómico en Costa Rica.

Se incluyeron únicamente los criterios de cuatro fuentes de información, una de estas fuentes fue la doctrina vertida en los libros, sentencias o artículos sobre el tema, otra fuente fue el grupo de personas expertas profesionales farmacéuticos incorporados que cumplieron los criterios de inclusión, una tercera fuente fue el grupo de expertos profesionales farmacéuticos peritos farmacéuticos en patentes de invención, y finalmente la cuarta fuente fue el grupo de personas expertas profesionales funcionarias del Departamento de Patentes de Invención, que cumplan con los criterios de inclusión.

Capítulo 2

MARCO TEÓRICO

Conceptos Fundamentales sobre la Propiedad Intelectual

Farmacéutica

El presente capítulo se refiere primero sobre los asuntos preliminares del estudio, posteriormente se explica algunos tópicos sobre la legislación internacional, así como definiciones generales importantes, se describen los conceptos generales sobre patentes de invención, así como los criterios de patentabilidad. El siguiente apartado describe los conceptos generales de la termodinámica incluyendo la definición de los tres principios de la termodinámica clásica, así como el establecimiento del equilibrio entre fases, un apartado más adelante describe, los conceptos generales de polimorfismo farmacéutico, así

como los fenómenos conocidos como pseudopolimorfismo, amorfismo, sistemas monotrópicos, y sistemas enantiotrópicos. Finalmente el último apartado explica la relación que ha existido entre el polimorfismo farmacéutico y las patentes de invención, describiendo los casos del Clorhidrato de Ranitina y Clorhidrato de Paroxetina.

Asuntos Preliminares

El acceso de los medicamentos para las poblaciones más vulnerables, en especial las personas de los países más pobres siempre ha sido muy polémico, sobre todo por el hecho de que se antepone muchas veces únicamente una barrera económica entre el hecho de una cura o tratamiento adecuado para una enfermedad determinada y el recrudecimiento de la misma enfermedad, e incluso la muerte del paciente por la falta de acceso a un medicamento, habiéndose superado barreras de corte técnico, o de distancia las cuales en teoría serían más difíciles de superar.

Al respecto, el grupo de personas expertas de la Organización Panamericana de la Salud que realizaron el documento “Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionado con el Comercio (ADPIC) y Acceso a Medicamentos”, concluido en el 2004 en Managua, Nicaragua, señalaron:

Ampliar el acceso a los medicamentos esenciales y otros productos básicos de salud pública es una prioridad mundial y debe verse dentro del contexto de la importancia y el reconocimiento del derecho a la salud para todos. El

cumplimiento de los mandatos mundiales presentados en la Declaración de Milenio de las Naciones Unidas, en septiembre de 2000, y la adopción de las metas prioritarias de salud pública requerirán el acceso a los suministros esenciales de salud pública, específicamente en el VIH/SIDA, TB y Malaria (p. 3).

Y más adelante amplían diciendo:

Pero el problema del acceso a los medicamentos no se limita solamente a la infección por el VIH/SIDA, TB y Malaria, aunque sean estas enfermedades las que han atraído más atención de los organismos internacionales, los donantes y la opinión pública, en general. Millones de personas, en particular en el mundo en desarrollo, no tienen acceso a medicamentos ya existentes que son seguros, eficaces y relativamente baratos, y que pueden salvar vidas y evitan sufrimientos innecesarios.

El precio de los medicamentos es solo una de las muchas razones para la falta del acceso, lo cierto es que el debate acerca de los efectos de las patentes sobre los precios y la accesibilidad y, en último término, su impacto en la salud pública es uno de los problemas más polémicos y difíciles de resolver (p. 4).

Algunos Aspectos de la Legislación Internacional

El Convenio de los ADPIC (Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio) requiere que los gobiernos Miembros

de la Organización Mundial del Comercio (OMC) promulguen o enmienden sus leyes nacionales conforme a las normas mínimas de protección de propiedad intelectual, tal como está especificado en las provisiones de ADPIC

Es debido a este planteamiento que, a partir de la década de los noventa, muchos gobiernos y en general organizaciones y personas se comenzaron a preocupar por el hecho de que las nuevas normativas de la OMC podrían ir en contraposición de la salud de las poblaciones más desfavorecidas.

Al hacerse más abiertas las leyes de propiedad intelectual, y con esto ampliar la posibilidad de patentar principios activos medicamentosos, o aumentar los plazos de protección de los mismos, por lo que se podría impedir el acceso de los medicamentos por una cuestión de índole económico y temporal.

Esta interesante temática ha generado polémica en otros países, y ya están dándose los primeros indicios sobre la discusión de este tema en Costa Rica. El campo del polimorfismo de moléculas farmacéuticas se ha convertido en campo de batalla de esta polémica.

Lo anterior se relaciona directamente, a la posibilidad de un aumento de la protección por medio de patentes de invención de moléculas farmacéuticas, las cuales ya han sido protegidas o se encuentran en el dominio público en Costa Rica, antes de todo, debe primero introducirse una serie de conceptos y enmarcarse de manera específica el tipo de problema que se atañe.

La propiedad intelectual se refiere a una serie de derechos exclusivos generados por las personas creadoras y, o titulares de dichos derechos los

cuales se derivan de la posesión legítima de una serie de categorías de bienes inmateriales, este primer acercamiento puede quedar más claro al analizar la siguiente definición: *“La propiedad intelectual (o IP por sus siglas en inglés) se refiere a las patentes, marcas, derechos de autor (o copyright), diseños industriales, y otros tipos de bienes intangibles, que se originan en las creaciones de la mente, y en su sentido más amplio, no tienen forma física”* (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2007, p. 1).

Al referirse que en su sentido más amplio no poseen forma física, se refiere a que, a pesar de ser intangibles por definición, estos bienes pueden convertirse en materia física como un producto, un libro, una botella, entre otros.

Otra definición de propiedad intelectual nos la da Fernando Serrano Migallón en su artículo La propiedad intelectual su protección en México y el Mundo, en donde indica:

La propiedad intelectual se entiende como el conjunto de derechos con naturaleza jurídica propia, que ligan al autor, al inventor, y en general al creador, con su obra que se encuentran ligados indisolublemente a su persona. Por otra parte, la propiedad intelectual según el bien jurídico que la legislación tutela se divide en dos grandes grupos, la propiedad industrial y el derecho de autor (2007, p. 3).

Como se señala sobre la propiedad intelectual revierten una serie de derechos positivos y negativos, en el sentido de que los mismos se refieran a la posibilidad de ejercer el derecho o transferirlo, o sea derecho positivo, o impedir,

o solicitar el impedimento ante la autoridad competente de que un tercero ejerza derechos similares a los del titular sin estar autorizado para hacerlo sobre la obra del creador o sobre una obra derivada, copiada, falsificada o similar en donde se tenga clara la relación con el objeto de protección del titular.

La importancia de la propiedad intelectual subyace en que como toda propiedad concede a su titular una serie de derechos patrimoniales exclusivos los cuales pueden ser útiles a nivel comercial, esto además sumado a que estos bienes generan a su creador otro tipo de derechos concernientes al ámbito moral.

La Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) es el ente a nivel mundial que se encarga de regir y vigilar el respeto y cumplimiento de estos derechos, esta institución reconoce la importancia de los derechos en el ámbito del comercio internacional, lo cual es el epicentro de estas discordias, al respecto del valor comercial de estos derechos la OMPI señala: *“Como todo tipo de bienes la IP, es un activo que puede generar ingresos. Es por esto que se le considera como tal”* (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2007, p. 3).

La Organización Mundial de la Propiedad Intelectual se funda en la década de los noventa y en el Convenio de fundación establece en su artículo 3 señala que sus fines son:

Artículo 3

Fines de la Organización

Los fines de la Organización son:

- i) fomentar la protección de la propiedad intelectual en todo el mundo mediante la cooperación de los Estados, en colaboración, cuando así proceda, con cualquier otra organización internacional, y
- ii) asegurar la cooperación administrativa entre las Uniones (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2007, p. 4).

Como lo señala el artículo en mención la OMPI busca la protección y respeto de los derechos de la propiedad intelectual en el mundo mediante la cooperación y para lograr este fin el mismo Convenio en su artículo 4 señala:

Artículo 4

Funciones

Para alcanzar los fines señalados en el Artículo 3, la Organización, a través de sus órganos competentes y sin perjuicio de las atribuciones de cada una de las diversas Uniones:

- i) fomentará la adopción de medidas destinadas a mejorar la protección de la propiedad intelectual en todo el mundo y a armonizar las legislaciones nacionales sobre esta materia;
- ii) se encargará de los servicios administrativos de la Unión de París, de las Uniones particulares establecidas en relación con esa Unión, y de la Unión de Berna;
- iii) podrá aceptar el tomar a su cargo la administración de cualquier otro acuerdo internacional destinado a fomentar la protección de la propiedad intelectual, o el participar en esa administración;

- iv) favorecerá la conclusión de todo acuerdo internacional destinado a fomentar la protección de la propiedad intelectual;
- v) prestará su cooperación a los Estados que le pidan asistencia técnico-jurídica en el campo de la propiedad intelectual;
- vi) reunirá y difundirá todas las informaciones relativas a la protección de la propiedad intelectual y efectuará y fomentará los estudios sobre esta materia publicando sus resultados;
- vii) mantendrá los servicios que faciliten la protección internacional de la propiedad intelectual y, cuando así proceda, efectuará registros en esta materia y publicará los datos relativos a esos registros;
- viii) adoptará todas las demás medidas apropiada Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2000, p. 5).

Está claro que en el convenio de fundación de la Organización se presentía el hecho de que el Acuerdo de la Ronda de Uruguay dos años más tarde implicaría la normalización de las legislaciones de los países principalmente forzados por el hecho del ingreso a la Organización Mundial del Comercio, lo cual obligó el cambio de las legislaciones nacionales de muchos países en materia de patentes que hasta la fecha no consideraban el patentamiento de moléculas farmacéuticas o que lo hacían de manera marginal sin plazos atractivos o suficientes para las compañías farmacéuticas (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

Por ejemplo Argentina, y Chile antes del acuerdo de ADPIC no consideraban en su legislación el patentamiento de principios activos

farmacéuticos, y para el caso de Costa Rica la protección que daba la Ley 6867 era de una año (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

Definiciones Generales

Partiendo de lo descrito anteriormente para la definición de la propiedad intelectual y el interés que podría generar debido al retorno de recursos que podría brindar a su creador, podemos concretar la definición y enmarcarla en las dos categorías principales los Derechos de Autor y la Propiedad Industrial:

Los Derechos de Autor y Conexos se refieren a los derechos tanto morales como patrimoniales concernientes a las obras artísticas, científicas y literarias en el más amplio sentido de la palabra para una aproximación más cercana se transcribe lo que dicta el artículo de la Ley 6683 sobre Derechos de autor y conexos

ARTICULO 1º.- Las producciones intelectuales originales confieren a sus autores los derechos referidos en esta ley. La protección del derecho de autor abarcará las expresiones, pero no las ideas, los procedimientos, métodos de operación ni los conceptos matemáticos en sí. Los autores son los titulares de los derechos patrimoniales y morales sobre sus obras literarias o artísticas” (Costa Rica, Procuraduría de la República, 1983, p. 1).

Luego lo que se entiende por derechos conexos se desprende del hecho de los derechos que obtienen los intérpretes, ejecutantes, productores, editores, entre otros actores que participan o generan una actividad derivada de la obra, por

último es importante resaltar que el Acuerdo general del ADPIC en su artículo 10 indica claramente y sin duda para interpretaciones que los programas de computo se protegerán por medio de los derechos de autor.

El alcance de la propiedad industrial se puede enmarcar en un conjunto heterogéneo de categorías de bienes inmateriales que por su naturaleza son usadas en la industria, entendiéndose la industria en su más amplio sentido. Sobre este punto, la OMPI en el documento “Comprendiendo a la Propiedad industrial” aclara el término industria:

La amplia aplicación del término *industrial* está claramente asentado en el Convenio de París para la protección de la propiedad industrial (Artículo 1): La propiedad industrial debe ser entendida en el más amplio sentido y deber aplicable no solo a la industria y al comercio propiamente, sino también extenderse a la agricultura, industrias de cualquier denominación, y a todos los tipos de manufactura de productos naturales, por ejemplo: vinos, granos, tabaco, frutas, minerales, aguas minerales, cervezas, flores y sabores (Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, 2008, p. 3).

Se puede confirmar que la intención del “Convenio de París” es el de proteger los bienes intangibles que por sus características son útiles en la industria y comercio sea cual sea este tipo de actividad, son categorizados dentro de la propiedad industrial, entre estos se incluyen las marcas, las denominaciones de origen o geográficas, los emblemas, las patentes de invención, los diseños industriales, entre otros tipo de categorías.

En conclusión, la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, se basa en el artículo 1 del “Convenio de París” para aclarar que cuando se hace referencia a la industria con respecto a los bienes tutelados por la propiedad industrial, debe entenderse e interpretarse desde el punto más amplio del espectro incluyendo a la agricultura, el comercio y otras denominaciones de industria.

Para continuar se debe definir patente de invención para poder enmarcarnos en el concepto de la presente investigación según Rapela y Schotz, se define patente de invención de la siguiente forma: “El derecho de patentes protege las invenciones que sea nuevas, posean mérito inventivo y posean aplicación industrial a criterio de la oficina de patentes local” (2006, p. 27). De esta breve definición descuelgan tres importantes puntos,

- 4) Definir si solo las invenciones son patentables en Costa Rica.
- 5) Definir el concepto de Invención.
- 6) Definir el polimorfismo farmacéutico es una invención.

Para analizar el primer punto cabe la pregunta ¿Son patentables solamente las invenciones en Costa Rica? Es por esto que se debe dirimir qué es una invención y que no.

Para esto nos referimos al artículo 27 del “Acuerdos sobre Comercio y Propiedad Intelectual” (ADPIC) el cual señala dos categorías de invención: las de producto y las de procedimiento, nos referimos al “ADPIC” porque este enmarca la mayoría de las obligaciones que debió cumplir el país en materia de propiedad

intelectual para poder formar parte de la Organización Mundial de Comercio (OMC). Este artículo referido señala:

Artículo 27

Materia patentable

Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial.⁽⁵⁾ Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo 4 del artículo 65, en el párrafo 8 del artículo 70 y en el párrafo 3 del presente artículo, las patentes se podrán obtener y los derechos de patente se podrán gozar sin discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país (Organización Mundial de Comercio, 1996, p. 10).

Es decir este artículo no explica de manera clara a qué se refiere con el concepto de invención, simplemente categoriza dos tipos de invención las de producto y las de procedimiento y además aclara que puede pertenecer a cualquier campo de la tecnología

Por otra parte la legislación local delega en el Reglamento 15222 MIEJ, la definición de invención de producto y de procedimiento sin precisarlo lo suficientemente claro, lo que provoca inseguridad jurídica para todos aquellos campos como el polimorfismo farmacéutico, los programas de cómputo y otros

conceptos similares para los cuáles no existe un instrumento legislativo que enmarque de manera clara y precisa el alcance de la palabra invención dejándolo muchas veces a una interpretación *conceptual* que genera mucha discusión, al respecto dicho reglamento señala.

ARTÍCULO 3º.- Definición de invención.

1) Una invención de producto podrá referirse, entre otros, a cualquier sustancia o material y a cualquier artículo, aparato, máquina, equipo, dispositivo u otro objeto o resultado tangible, así como a cualquier parte de los mismos.

2) Una invención de procedimiento podrá referirse, entre otros, a cualquier secuencia de etapas, o a sus partes y modalidades, conducentes a la fabricación o a la obtención de un producto o de un resultado (Costa Rica Procuraduría General de la República, 2000, p. 1).

Se puede concluir inicialmente que la legislación costarricense solo permite la patentabilidad de invenciones y no de otras formas en que se manifiesta el intelecto humano. Para el segundo punto debemos referirnos a la doctrina ya que como se apuntó la legislación no incluye una definición clara y precisa de invención.

Ante este panorama para poder definir claramente el término de invención y los alcances de la misma, se debe referir el concepto vertido por el "*Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española*" (2000), que define invención como:

Invencción. (Del lat. inventiō, -ōnis).1. f. Acción y efecto de inventar.,2. f. Cosa inventada.3. f. Engaño, ficción. 4. f. Parte de la retórica que se ocupa de cómo encontrar las ideas y los argumentos necesarios para desarrollar un asunto (p. 1231).

Por otra parte inventar según el mismo diccionario se define como: *“inventar. (De invento). 1. tr. Hallar o descubrir algo nuevo o no conocido.2. tr. Dicho de un poeta o de un artista: Hallar, imaginar, crear su obra.3. tr. Fingir hechos falsos.4. tr. Levantar embustes”* (p. 1233).

A pesar de lo anterior, podríamos aclarar que según el artículo 1 de la Ley 6067, los descubrimientos no son patentables, por lo que la definición académica, no es exacta, ni acoplable a la legal, por lo que deben referirse otras fuentes para lograr conseguir una definición de invención. Una primera aproximación, señala que la principal diferencia entre el descubrimiento y una invención, es el acto de generación del mismo, ya que la acción de un descubrimiento es eminentemente deductiva, y la de un invento es inductiva.

Para analizar el tercer punto objeto de nuestro estudio, en adelante se buscará establecer cuáles son las características de una invención y si el polimorfismo farmacéutico podría considerarse una invención. Finalmente, se debe aclarar el concepto de polimorfismo farmacéutico Harry Brittain en su revisión Polymorphism y Solvatomorphism publicado en el “Journal of Pharmaceutical Sciences” (2007) señala:

Es ampliamente conocido que muchas de las sustancias medicamentosas y sus compuestos orgánicos relacionados, pueden ser obtenidos en más de una forma de estado sólido cristalina,El término polimorfismo denota esos sistemas cristalinos en los que una sustancia puede existir en estructuras características para diferentes celdas unitarias, pero en donde cada una de las formas consiste en exactamente la misma composición elemental (p. 706).

Algunos Aspectos Importantes sobre Patentes de Invención

Conceptos generales

El sistema de patentes pertenece al campo de la propiedad industrial que es una de las ramas principales de la propiedad intelectual, la legislación nacional Ley 6867 Sobre Patentes de Invención, Modelos, Dibujos y Diseños Industriales, se reformo para que pudiera cumplir con lo que estableció los acuerdos de la Ronda de Uruguay, en especial lo que reza el artículo 27 del ADPIC sobre la materia que trata las patentes, que señala:

Artículo 27

Materia patentable

1. Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial. Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo 4 del artículo 65, en el

párrafo 8 del artículo 70 y en el párrafo 3 del presente artículo, las patentes se podrán obtener y los derechos de patente se podrán gozar sin discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país.

2. Los Miembros podrán excluir de la patentabilidad las invenciones cuya explotación comercial en su territorio deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moralidad, inclusive para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales o para preservar los vegetales, o para evitar daños graves al medio ambiente, siempre que esa exclusión no se haga meramente porque la explotación esté prohibida por su legislación.

3. Los Miembros podrán excluir asimismo de la patentabilidad:

a) los métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de personas o animales;

b) las plantas y los animales excepto los microorganismos, y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales, que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos. Sin embargo, los Miembros otorgarán protección a todas las obtenciones vegetales mediante patentes, mediante un sistema eficaz sui generis o mediante una combinación de aquéllas y éste. Las disposiciones del presente apartado serán objeto de examen cuatro años después de la entrada en vigor del Acuerdo sobre la OMC (Organización Mundial del Comercio, 1996, p. 10).

Es interesante tratar sobre el hecho de que el ADPIC, indica la obligación de proteger todas las invenciones que cumplan con novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, por lo que los países que hasta ese momento no protegían las moléculas farmacéuticas se vieron en la obligación de incluir en sus legislaciones la posibilidad de protección de esta materia siempre y cuando cumplieran los requisitos de patentabilidad, al tenor del artículo anterior que señala *“Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industria”* (Cabanellas de las Cuevas, 2004, p. 519), no obstante el tema del polimorfismo de moléculas farmacéuticas cayó en el ámbito de la polémica por querer verlo en sí mismo como una materia diferente no incluida dentro de esta definición.

En especial para las naciones con derecho romano que establecían una diferencia clara entre materia patentable y no patentable basándose principalmente en el hecho de diferenciarse entre descubrimiento e invento, no así con los países de derecho anglosajón que en su mayoría y en especial Estados Unidos de América, no hacen distingo de este tipo al momento de patentar.

Las dos vías que comenzaron a teorizar sobre el polimorfismo molecular farmacéutico era por un lado una, que incluía entre las materias no patentables al mismo, considerándolo descubrimientos por lo tanto no

invenciones en el sentido del artículo 27 del ADPIC, y otra, considerándolo invención pero aplicando unos criterios sumamente laxos para poder generar, protección, y además que iba contra la tradición de la doctrina tanto de derecho continental como anglosajona a la fecha de la disposición.

Como se verá más adelante esta disyuntiva nace de la diferencia conceptual del derecho anglosajón y el latino, principalmente del derecho estadounidense donde además de las invenciones, también se permite el patentamiento de los descubrimientos como ya se menciona, por lo que los países involucrados en la OMC, buscaron en algunos casos subsanar esta diferencia conceptual ya que en la mayoría se definían a los polimorfos como descubrimientos, lo que impediría *ipso facto* en estas legislaciones su protección, por otra parte las compañías farmacéuticas haciendo una lectura *in extremis* del artículo 27 del ADPIC aducen que este se incumple por parte de los países, si no se pudiera dejar la posibilidad de proteger las nuevas formas polimórficas de moléculas farmacéuticas, dejando atrás la definición propia de descubrimiento del polimorfismo de moléculas farmacéutica, que incluso la misma jurisprudencia estadounidense lo ha definido como tal y por lo tanto trayendo a los países latinos doctrinas propias del derecho anglosajón, sin estar estas acordes con las legislaciones nacionales o los acuerdos del ADPIC y cambiándole el sentido propio, ajustándola la definición de polimorfo de molécula farmacéutica ya no a descubrimiento lo cual no sería materia patentable según el artículo 27 del ADPIC, sino transmutando el concepto en

invención, pero sin esta materia tener las características propias para enmarcarse en esta categoría y por tanto ser objeto de protección por medio de patentes de invención (Organización Mundial del Comercio, 1996, p. 10)..

Criterios de Patentabilidad

Para tener derecho a patentarse una invención, no solamente basta que se establezca como un acto intelectual de producto o procedimiento, sino que además debe demostrar tres características fundamentales, las cuales son novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, podría usarse varias legislaciones para definir dichas características pero para el caso de nuestro país es suficiente con mencionar lo que establece el artículo 2 de la Ley 6867 sobre estos puntos:

ARTÍCULO 2.- Invenciones patentables.

- 1) Una invención es patentable si es nueva, si tienen nivel inventivo y si es susceptible de aplicación industrial.
- 2) Derogado [4]
- 3) Una invención es nueva cuando no existe previamente en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo divulgado o hecho accesible al público en cualquier lugar del mundo y por cualquier medio, antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente en Costa Rica o, en su caso, antes de la fecha de prioridad aplicable. También quedará comprendido en el estado de la técnica el contenido de otra solicitud de patente en trámite ante el mismo Registro de la Propiedad Industrial, cuya fecha de presentación o, en su caso, la prioridad, sea anterior a la de la

solicitud en consideración; pero sólo en la medida en que este contenido quede incluido en la solicitud de fecha anterior cuando sea publicada. El estado de la técnica no comprenderá lo divulgado dentro del año anterior a la fecha de presentación de la solicitud en Costa Rica o, en su caso, dentro del año anterior a la prioridad aplicable, siempre que tal divulgación resulte, directa o indirectamente, de actos realizados por el propio inventor o su causahabiente o del incumplimiento de contrato o acto ilícito cometido contra alguno de ellos [5].

4) La divulgación resultante de una publicación hecha por una oficina de propiedad industrial en procedimiento de concesión de una patente, no quedará comprendida en la excepción del párrafo tercero del presente artículo, salvo que la solicitud objeto de esa publicación haya sido presentada por quien no tenía derecho a obtener la patente o la publicación se haya hecho indebidamente [6].

5) Se considerará que una invención tiene nivel inventivo si para una persona de nivel medio versada en la materia correspondiente, la invención no resulta obvia ni se deriva de manera evidente del estado de la técnica pertinente.

6) Se considerará que una invención es susceptible de aplicación industrial cuando tenga una utilidad específica, substancial y creíble.

(Así reformado el inciso anterior por el artículo 2° aparte b) de la Ley N° 8632 del 28 de marzo de 2008)

7) Serán invenciones patentables todos los productos o procedimientos que cumplan los requisitos de patentabilidad dispuestos en la presente ley, sin discriminación por lugar de la invención, campo de tecnología o porque los productos sean importados o producidos en el país [7] (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983, p. 2).

El primer término, es decir novedad, logra determinar en el espacio temporal cuál objeto reclamado es primero en ser inventado, porque como se mostró anteriormente que algo sea nuevo puede tener varios sentidos, y el que nos interesa para definirlo como invención patentable es que no existía previamente en el momento de que este objeto se genere en la naturaleza y en segundo lugar que fuera creado por el ingenio humano antes de la fecha de prioridad es decir inducido por un acto humano y no deducido de fenómenos de la naturaleza como en el caso de los descubrimientos, o de la fecha de gracia, para este caso será nuevo todo aquello que no existiera previamente a la invención, pero novedoso sería solamente lo que no existiera anterior a la fecha del estado de la técnica, en conclusión un descubrimiento y un invento pueden ser nuevos, pero solo un invento puede ser novedoso, en el marco de la legislación costarricense.

Posteriormente, este mismo artículo de la Ley 6867 define estado de la técnica como *“El estado de la técnica comprenderá todo lo divulgado o hecho accesible al público en cualquier lugar del mundo y por cualquier medio, antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente en Costa Rica o, en su caso, antes de la*

fecha de prioridad aplicable” (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983, p. 2), es decir, la diferencia entre novedad y nuevo sería limitar la novedad a la materia nueva divulgada o accesible al público al presentar la solicitud.

Esto hace que la novedad no se vea afectada por aquellas invenciones que aunque iguales en todas sus características técnicas y existentes antes o al mismo tiempo de ser presentada la solicitud en la oficina no hayan sido divulgadas o accesibles al público antes de la fecha de prioridad, no formaran parte del estado del arte, por lo que no afectarán la novedad, además tampoco se afectarían la materia que no se encontraran en la naturaleza en el momento de que el objeto se genere en ella misma, para mayor claridad del concepto se propone el siguiente ejemplo:

Dos formulaciones idénticas y novedosas de un compuesto “X” tratan de ser patentadas, la primera se hizo en el año 2000, pero se mantuvo en secreto por medio de lo que se conoce como información no divulgada y la segunda fue creada en el 2007 e, igualmente se mantuvo en secreto. Sí se solicitó su patentamiento el 20 de diciembre de 2007, y sí en enero de 2008 la persona inventora de la primera formulación idéntica desea protegerla, al realizar el examen de fondo se le indicaría que no posee novedad ya que la segunda fabricada en el 2007 presentó primero la solicitud, sí al responder al informe la primera persona inventora reclama tener pruebas de que su formulación se creó primero en el año 2000, pero la mantuvo en secreto para buscar un beneficio comercial, ante esta situación, la segunda persona inventora tendría el derecho a

la novedad y no la primera persona inventora, al tenor del artículo 2 de la Ley 6867 (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983), ya que la legislación establece como requisito para considerar que la invención sea nueva, (es decir novedosa en nuestra definición) debe ser en el contexto de lo divulgado ya accesible al público y no abarca como otras legislaciones por ejemplo la de Estados Unidos todo aquello que existe previamente es decir lo divulgado y lo no divulgado o accesible al público (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

Otra limitación que se impone a la novedad en la legislación costarricense es una restricción ya no de tipo de accesibilidad, sino de tipo temporal, ya que no se incluirá en el estado del arte aquellas divulgaciones hechas por el inventor o titular de la solicitud o aquellas que se hayan hecho ilegítimamente un año atrás de presentar la solicitud original. Además permite un año de prioridad es decir que si la solicitud fue presentada en otro país no será parte del estado de la técnica lo divulgado en ese año en el cual el solicitante tiene la potestad de inscribir su solicitud en Costa Rica según el convenio de París o de 31 meses en el caso del Tratado en Materia de Cooperación de Patentes (PCT). En términos absolutos una invención para ser novedosa, no solamente debe no existir antes de la fecha de prioridad, sino que debe esto limitarse al estado de la técnica accesible al público y no a todo el universo en general.

No obstante, no basta con que sea novedosa una invención también debe tener un mérito inventivo importante es decir según lo indica el artículo 2 de la Ley 6867 y lo define aún más puntualmente el artículo 4 del Reglamento 15222 MIEMJ

ARTÍCULO 4º.- Nivel inventivo. Para determinar si la invención tiene nivel inventivo suficiente, se comparará cada reivindicación con el estado de la técnica considerado en su conjunto. A estos efectos, una reivindicación no sólo se comparará con cada elemento existente en el estado de la técnica, sino también con aquellas combinaciones o yuxtaposiciones de elementos que resultasen obvias o evidentes para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente.(Costa Rica, Procuraduría General de la República, 2000c, p. 2)

Es decir no solo basta su novedad sino que de la combinación o yuxtaposición de invenciones previas divulgadas o accesibles al público patentadas o no se podría llegar de manera obvia a la invención reivindicada en la solicitud. Aquí toma relevancia la opinión del experto en la materia es decir aquella persona o grupo de personas con el conocimiento medio en el área técnica de discusión el cual es el sujeto jurídico que puede establecer de manera objetiva si la invención representa el paso inventivo relevante del arte, sobre este punto han existido una serie de polémicas en los diferentes países ya que muchas veces las oficinas de patentes ceden a presiones externas con el fin de disminuir la rigurosidad de este requisito lo que se convierte en un severo entramamiento del Sistema Judicial, debido a que se otorgan una serie de las llamadas patentes malas, es decir patentes que debido a la falencia de rigurosidad de la oficina de patentes se conceden sin el fiel cumplimiento de los requisitos básicos de patentabilidad afectando a terceros que buscan la explotación comercial de forma

legítima, de un bien protegido por estas y que al ser acusados de infringirlas se llevan a los estrados finalizando con la invalidez de la patente.

Sobre esta interesante discusión Cabanellas escribe en su libro “Derecho de Patentes de Invención”:

El requisito, prácticamente universal, de nivel inventivo se encuentra estrechamente vinculado a esta característica central del régimen de patentes. En ausencia de tal requisito, y si sólo se exigiera la novedad de las tecnologías a ser patentadas, bastarían pequeñas modificaciones irrelevantes, al alcance de cualquier técnico en la materia, para lograr el monopolio legal propio de las patentes. Cambiar una pieza de un motor, sustituir un elemento de un procedimiento, modificar el color o el tamaño de un producto, serían suficientes para obtener una patente, de ser todo ello novedoso. Se obtendrían así los beneficios de ese monopolio legal — imponiendo los correlativos costos a la sociedad en su conjunto— sin que la sociedad obtuviera conocimiento alguno que no estuviera al alcance de la capacidad técnica preexistente de los expertos del área (2004, p. 547).

Más adelante aclara cual es el la acción tomada por las oficinas de patentes para resolver este problema.

El instrumento utilizado por los sistemas de patentes para superar este potencial defecto ha consistido en la exigencia de nivel inventivo, también conocida como no obviedad (non obviousness) bajo el Derecho estadounidense y en el plano internacional. En virtud de esa exigencia, no

se otorgan patentes a favor de los desarrollos tecnológicos que consisten en la aplicación a las técnicas ya conocidas de la capacidad de modificación al alcance de un técnico en la materia. Una invención, para ser tenida por tal, no ha de ser inferible en forma evidente para una persona normalmente versada en la materia técnica correspondiente. Sólo de esta forma se justifican los beneficios, en términos de monopolio legal, otorgados a favor de la invención (Cabanellas de las Cuevas, 2004, p. 547).

Es decir el fiel cumplimiento del requisito de nivel inventivo es fundamental para la sanidad del sistema general de patentes ya que el otorgamiento de derechos exclusivos de una invención, si esta fuera en detrimento del bien común no estaría cumpliendo la función social para que el fue creado.

La Corte Suprema de Estados Unidos de Norteamérica utiliza también diversos fallos, elaborados en base a la doctrina de "Graham vs John Deere", o vinculados a ella. Menciona así el fallo "Great Atlantic y Pacific Tea Co.", en cuanto sostiene que "una patente para una combinación que sólo une viejos elementos sin cambios en sus respectivas funciones (...) obviamente lleva lo que es ya sabido al campo de su monopolio y disminuye los recursos disponibles para los hombres capacitados"; el fallo "United States v. Adams" , en virtud del cual se decidió que una patente que reivindica una estructura ya conocida, que se altera mediante la sustitución de un elemento por otro ya conocido, sólo es aceptable si el resultado de esa nueva combinación era imprevisible; el fallo "Anderson's - Black Rock, Inc. vs. Pavement Salvage Co." en el que una combinación de

elementos ya conocidos fue declarada no patentable, pues, aunque la combinación tenía una utilidad y ventajas propias, no tenía otros resultados que los previsibles ante la aplicación secuencial de sus elementos ya conocidos; y "Sakraida vs. AG Pro, Inc.", en el que la Corte Suprema estadounidense estableció que "cuando una patente simplemente ordena viejos elementos, cada uno de los cuales desarrolla la misma función que era ya conocida, y obtiene un resultado que no va más allá de lo que uno esperaría de tal orden, la combinación es obvia (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

Toda esta discusión se debió al reciente fallo de *Teleflex vs KSR*, en la cual KSR obtuvo la razón al no demostrarse la infracción ya que la Corte estableció que la simple combinación de elementos conocidos no generaría argumentos para un derecho exclusivo. La Corte Suprema de los Estados Unidos de América al revocar el fallo señala:

Construimos y creamos trayendo a la realidad tangible y palpable que nos rodea nuevas obras basadas en instinto, simple lógica, inferencias ordinarias, ideas extraordinarias, y a veces hasta genio. Estos adelantos, una vez que son parte de nuestro conocimiento compartido, definen un nuevo límite desde el cual la innovación comienza una vez más. Y como se espera normalmente un progreso a partir de más altos niveles de logros, los resultados de la innovación ordinaria no están sujetos a derechos exclusivos bajo las leyes de patentes. Si no fuera así, las patentes podrían obstaculizar, en lugar de promover, el progreso de las técnicas útiles (...). Estas premisas

llevaron a la prohibición de las patentes que reivindican un objeto obvio, establecida en el fallo Hotchkiss (49) y codificada por el artículo 103 (de la Ley de Patentes). La aplicación de esta prohibición no debe limitarse a un criterio o fórmula demasiado restrictivos como para cumplir su propósito (Estados Unidos, Corte Suprema de Justicia, 2007b, p. 45).

Sobre las implicaciones en el derecho comparado la Corte Suprema estadounidense no acepta automáticamente los recursos opuestos contra todos los fallos que vulneran la jurisprudencia de esa Corte. Mediante el instrumento del certiorari, la Corte elige para su revisión aquellos fallos que resultan de especial interés por su trascendencia institucional, jurídica o política. Cabe entonces preguntar por qué la Corte consideró necesario reiterar una línea jurisprudencial ya desarrollada a lo largo de dos siglos e incorporada a la legislación (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

La respuesta está en que, en las últimas décadas, el Derecho estadounidense de patentes evolucionó hacia una posición crecientemente permisiva en materia de estándares de patentamiento. Esta tendencia tuvo varias manifestaciones. Una consistió en admitir como patentables ciertos conocimientos que, bajo otros Derechos, no satisfarían el requisito de aplicabilidad industrial, tales como ciertos programas de computación, métodos comerciales o procedimientos para operar en sitios de Internet. Es cierto que el Derecho estadounidense, a diferencia de la generalidad de los sistemas de patentes, como el argentino, no incluye un requisito de aplicabilidad industrial; pero también lo es

que, por vía de la ampliación del marco tradicionalmente reconocido a las patentes de invención, se otorgaron exclusividades respecto de técnicas cuya realización difícilmente requiera del extenso monopolio legal propio de las patentes (Piatti, 2007).

Una segunda tendencia consistió en aplicar de manera crecientemente laxa los estándares de patentamiento, particularmente el de obviedad o nivel inventivo. No se alteró formalmente la legislación que incluye este requisito ni la jurisprudencia que lo elabora, pero se adoptó, respecto de un criterio marcadamente discrecional, una posición cada vez más permisiva. Ello ha llevado a casos de escándalo, como el de patentamiento de un emparedado tostado caracterizado por estar sellado en sus bordes, y a un creciente grado de litigiosidad, según se superponen en las mismas áreas técnicas múltiples patentes triviales. Esta tendencia ha llegado al punto en que el gobierno federal ha manifestado la necesidad de introducir reformas para elevar la calidad de las patentes (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

El fallo examinado debe ser visto como una reacción frente a la apuntada tendencia. Sin revertir su propia jurisprudencia, ni rechazar la anteriormente elaborada por los tribunales de segunda instancia, la Corte Suprema reitera la necesidad de ajustarse a los límites sentados en sus fallos señeros sobre la materia. Resulta de interés observar que la Corte Suprema señala expresamente en su fallo la necesidad de que los tribunales de segunda instancia participen activamente en la elaboración de criterios en materia de obviedad o nivel

inventivo; evidentemente, la Corte Suprema sabe de su imposibilidad fáctica respecto de la decisión de los múltiples y variables casos que anualmente se presentan en la materia. Pero al mismo tiempo advierte a los tribunales de segunda instancia que deben adoptar criterios que tengan en cuenta que el patentamiento — y sus costos— sólo se justifican cuando implican un efectivo progreso en la técnica, y no cuando se extiende respecto de meros desarrollos, al alcance de un técnico instruido, que tendrían lugar por la simple evolución mecánica del acervo técnico (Cabanellas de las Cuevas, 2007).

En el fallo analizado, la Corte Suprema estadounidense no rechaza la jurisprudencia de los tribunales de apelación que aplican el criterio de "enseñanza, sugestión o motivación"; por el contrario, sostiene que tal criterio es generalmente coherente con el fallo "Graham vs. John Deere". Sin embargo, el Alto Tribunal destaca que ese criterio se subordina a los sentados en el fallo "Graham vs. John Deere"; el criterio de "enseñanza, sugestión o motivación" no puede ser aplicado de manera rígida e inflexible, y cuando tal aplicación conduce a resultados contrarios a la doctrina de "Graham vs. John Deere", debe predominar esta última (Cabanellas de las Cuevas, 2004; Estados Unidos, Corte Suprema de Justicia, 2007b; Hilfiker, 2006).

Esta sentencia de la Corte Suprema de justicia es una lección muy importante en especial para las legislaciones en desarrollo en materia de patentes como la costarricense ya que revisa la importancia que tienen las oficinas de patentes y los tribunales administrativos de segunda instancia al momento de

evaluar las solicitudes de patente y establecer la rigurosidad mínima necesaria que garantice un progreso del arte previo y no fomente el exceso de litigiosidad muy propia de los sistemas laxos donde se generan las denominadas patentes malas, es por esto que debe garantizarse la calidad y objetividad del sistema dejando de lado posiciones subjetivas o presiones de diferentes sectores, esto con el fin de promover la innovación y el desarrollo de la industria.

Por último, se debe analizar el tercer criterio de patentabilidad, es decir que la solicitud que posea aplicación industrial implica que sea útil para el comercio agricultura y otras formas de industria considerándose industria de forma no limitativa sino en la amplitud que abarque todas las posible formas posibles.

No obstante aunque las invenciones posean todas las características antes citadas nuestra legislación establece varias excepciones y limitaciones que otorga el ADPIC para excluir invenciones o descubrimientos según lo establece el artículo 27 en los incisos 2 y 3 :

2. Los Miembros podrán excluir de la patentabilidad las invenciones cuya explotación comercial en su territorio deba impedirse necesariamente para proteger el orden público o la moralidad, inclusive para proteger la salud o la vida de las personas o de los animales o para preservar los vegetales, o para evitar daños graves al medio ambiente, siempre que esa exclusión no se haga meramente porque la explotación esté prohibida por su legislación.
3. Los Miembros podrán excluir asimismo de la patentabilidad:

a) los métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de personas o animales;

b) las plantas y los animales excepto los microorganismos, y los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales, que no sean procedimientos no biológicos o microbiológicos. Sin embargo, los Miembros otorgarán protección a todas las obtenciones vegetales mediante patentes, mediante un sistema eficaz sui generis o mediante una combinación de aquéllas y éste. Las disposiciones del presente apartado serán objeto de examen cuatro años después de la entrada en vigor del Acuerdo sobre la OMC (Organización Mundial de Comercio, 1996, p. 10).

Este artículo lo toma la legislación nacional y lo transforma en la modificación del artículo 1 de la Ley 6867 que ocurre en el año 2000 en vista de que debe ponerse en vigencia los acuerdos del ADPIC.

Este artículo retoma lo descrito y señala:

ARTÍCULO 1.- Invenciones.

1) Invención es toda creación del intelecto humano, capaz de ser aplicada en la industria, que cumpla las condiciones de patentabilidad previstas en esta ley. Podrá ser un producto, una máquina, una herramienta o un procedimiento de fabricación y estará protegida por la patente de invención.

2) Para los efectos de esta ley no se considerarán invenciones[2]:

- a) Los descubrimientos, las teorías científicas, los métodos matemáticos y los programas de ordenador considerados aisladamente.
 - b) Las creaciones puramente estéticas, las obras literarias y artísticas.
 - c) Los planes, principios o métodos económicos de publicidad o de negocios y los referidos a actividades puramente mentales, intelectuales o a materia de juego.
 - d) La yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de forma o uso, dimensiones o materiales, salvo que se trate de una combinación o fusión tal que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de ellas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia.
- 3) Las obtenciones vegetales tendrán *protección mediante una ley especial*.
- 4) Se excluyen de la patentabilidad:
- a) Las invenciones cuya explotación comercial deba impedirse objetiva y necesariamente para proteger el orden público, la moralidad, la salud o la vida de las personas o los animales o para preservar los vegetales o evitar daños graves al ambiente.
 - b) Los métodos de diagnóstico, terapéuticos y quirúrgicos para el tratamiento de personas o animales.
 - c) Las plantas y los animales.

- d) Los procedimientos esencialmente biológicos para la producción de plantas o animales [3] (Costa Rica Procuraduría General de la República, 2000, p. 2).

Como se concluyó anteriormente la legislación vigente hace una clara diferencia entre descubrimientos, e invenciones, el legislador estableció por voluntad nacional otorgar derechos exclusivos únicamente a las invenciones y no a los descubrimientos como si lo establecen legislaciones de otros países, en especial los de derecho anglosajón y como se dijo basándose en el acuerdo del ADPIC existen invenciones que pudieran cumplir con todos los requisitos de patentabilidad previstos por Ley pero que por definición se excluyen de patentabilidad, igualmente otra categoría que se define por Ley son los descubrimientos los cuales igualmente no son patentables entre ellos cabe destacar los que establece el artículo 1 en el inciso d que dice :

- d) La yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de forma o uso, dimensiones o materiales, salvo que se trate de una combinación o fusión tal que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de ellas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983, p. 1)

Es decir por definición y decisión de nuestra legislación las combinaciones, yuxtaposiciones, cambios de uso o forma, dimensiones o materiales, de

invenciones conocidas o mezclas de productos que no conlleven un efecto no obvio para un técnico en la materia se definen como descubrimientos, es otras palabras incluso algunos productos o procedimientos que son creados por el ingenio humano son definidos por la legislación vigente como descubrimientos apoyándose en lo que establece el artículo 27 del ADPIC.

El tercer punto que establece el párrafo inicial con el que comenzamos este apartado es “..... *a criterio de la oficina local*”, esta última frase es la que afianza el principio de territorialidad del derecho de patentes, luego, primero se ejerce una libertad de cada Estado y en especial de cada oficina de patentes nacional de generar un criterio propio para establecer su propia reglamentación y la interpretación de la misma, tales como los alcances de la materia a patentar en el marco de lo establecido por el ADPIC, tales como las definiciones en materia de invención, descubrimiento, excepciones de patentabilidad, materia patentable y materia no patentable así como las limitaciones a los derechos exclusivos que otorga la patente y otras disposiciones restrictivas en beneficio de la salud la moral o el medio ambiente ejemplo de esto es el artículo 80 de la Ley No 7788 de Biodiversidad que obliga a la oficina de patente antes de otorgar una patente que pueda incluir elementos de la biodiversidad la consulta previa al CONAGEBIO y además otorga la potestad de que si este órgano hace una oposición fundada se deniegue la patente a pesar de que cumpla con todos los requisitos y no caiga en ninguna de las excepciones o exclusiones previstas por la Ley 6867 . El artículo de la Ley No 7788 señala:

Artículo 80: Consulta previa obligada

Tanto la Oficina Nacional de Semillas como los Registros de Propiedad Intelectual y de Propiedad Industrial, obligatoriamente deberán consultar a la Oficina Técnica de la Comisión, antes de otorgar protección de propiedad intelectual o industrial a las innovaciones que involucren elementos de la biodiversidad. Siempre aportarán el certificado de origen emitido por la Oficina Técnica de la Comisión y el consentimiento previo.

La oposición fundada en la Oficina Técnica impedirá registrar la patente o protección de la innovación (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 2000a, p. 15).

El ADPIC consolida y respeta la libre determinación de las naciones de establecer a su criterio la posibilidad de limitar las invenciones y los descubrimientos a los cuales otorga protección según el artículo 27 de la Ronda de Uruguay, es en esto donde se genera la aplicación del principio de territorialidad para el derecho de patentes, esto hace irremediamente que el otorgamiento de las patentes o los dictámenes de fondo de otras oficinas u organismos internacionales no sean vinculantes para el otorgamiento de un derecho exclusivo concerniente a una patente de invención en Costa Rica por lo que es importante consolidar los criterios necesarios para poder determinar si ciertas categorías muy específicas podrían o no ser objeto de patentabilidad en Costa Rica (Cabanellas de las Cuevas, 2004; Costa Rica, Procuraduría General

de la República, Sistema Costarricense de Información Jurídica, Poder Judicial, Tribunal Contencioso Administrativo, 2004).

Conceptos Generales sobre Termodinámica

Definiciones Generales

Para iniciar el estudio del polimorfismo debemos plantear los conceptos básicos de fisicoquímica y así comprender claramente y de forma objetiva si una sustancia puede sufrir polimorfismo o cuales sustancias pueden sufrir polimorfismo, cual es la definición y cuáles son sus características propias. Para lograr un enfoque objetivo debemos partir de los conceptos fundamentales de la termodinámica y así lograr una definición propia para el concepto de polimorfismo de moléculas farmacéuticas.

Antes de entrar en el estudio termodinámico de procesos sencillos es necesario establecer una serie de conceptos y la nomenclatura para la mejor comprensión. En primer lugar tendremos que delimitar de forma precisa la parte del Universo objeto de nuestro estudio, para esto se utilizarán los conceptos de Pacheco Molina descritos en "*Fundamentos de Termodinámica*" distinguiéndose entre:

Sistema: parte del Universo objeto de estudio (2000, p. 3).

Alrededores: porción del Universo que no se va a estudiar, pero que puede interaccionar con el sistema (2000, p. 3).

Pared: separación real o imaginaria entre el sistema y los alrededores (2000, p. 4).

El tipo de pared determina qué tipo de interacción se puede producir entre el sistema y los alrededores. Así las paredes pueden ser:

Móvil o rígida, lo que permitirá o no un cambio de volumen del sistema (2000, p. 4).

Permeable, impermeable o semipermeable, lo que permitirá o no el intercambio de materia entre el sistema y los alrededores (2000, p. 4).

Adiabática o Diatérmica, que permite o impide, respectivamente, mantener una diferencia de temperatura entre el sistema y los alrededores (2000, p. 4).

Así, los sistemas termodinámicos a estudiar, se pueden clasificar en:

Cerrados: son aquellos que pueden intercambiar energía, aunque no materia, con los alrededores (2000, p. 4).

Abiertos: aquellos que pueden intercambiar materia y energía (2000, p. 4).

Aislados: que no pueden intercambiar ni materia ni energía (2000, p. 4).

Para describir un sistema termodinámico se debe conocer los valores de una serie de propiedades observables macroscópicamente, llamadas variables, propiedades o funciones termodinámicas, por ejemplo, presión (P), temperatura (T), densidad (ρ), volumen (V), etc. No todas las variables termodinámicas son independientes, ya que una vez definidas algunas de ellas las otras pueden obtenerse en función de estas, mediante una ecuación de estado.

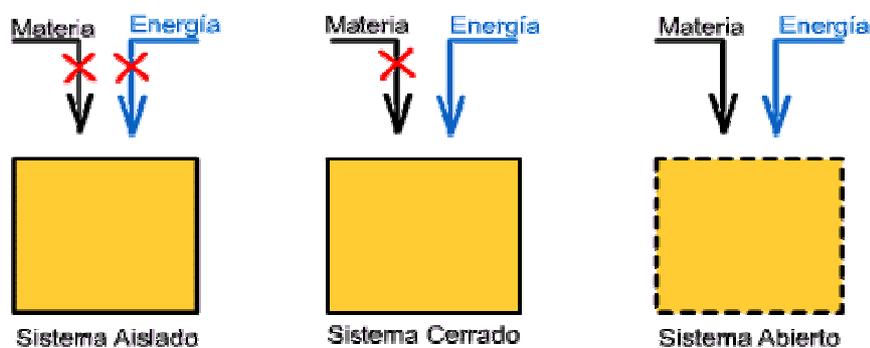


Figura 1. Esquemas de sistemas termodinámicos

Las variables termodinámicas que se utilizarán en el presente trabajo pueden clasificarse en:

Extensivas: que dependen de la cantidad de materia, ej. el volumen, la masa , entre otras (Sanz Pedrero, 1994).

Intensivas: que son independientes de la cantidad de materia, ej. Presión, Temperatura, densidad (Sanz Pedrero, 1994).

Así surge otra clasificación que se utilizará en el presente estudio, para un sistema termodinámico, los sistemas pueden ser a su vez:

Homogéneos: las propiedades termodinámicas tiene los mismos valores en todos los puntos del sistema. El sistema está constituido por una sola fase (Sanz Pedrero, 1994).

Heterogéneos: las propiedades termodinámicas no son las mismas en todos los puntos del sistema. El sistema está constituido por varias fases, separadas entre sí por una "frontera" llamada interface (Sanz Pedrero, 1994).

Cuando el sistema se presenta en fase gaseosa, el sistema es homogéneo, con independencia del número de compuestos químicos que lo constituyan (ej. el aire). Una sustancia pura, sólo puede presentar una fase líquida, sin embargo puede exhibir varias fases sólidas (ej. carbono como diamante, grafito o fulleno). En el caso de sistemas compuestos por más de una sustancia química, la situación es más compleja, ya que los líquidos podrán ser o no miscibles totalmente en determinadas circunstancias de presión y temperatura, dando por tanto lugar a la distinción de una o de varias fases. Y lo mismo se puede decir de los sólidos, en general una aleación constituirá una fase, pero la mezcla de sólidos estará formada por tantas fases como sólidos estén presentes (Martín, 1969).



Figura 2. Ejemplos de sistemas termodinámicos homogéneos y heterogéneos.

El estado de un sistema queda definido cuando todas las variables termodinámicas tienen valores fijos. Por lo tanto, las variables termodinámicas son funciones de estado y mientras su valor no cambie el estado del sistema tampoco, ahora bien cuando una variable cambia el estado del sistema también cambia. El cambio sufrido por el sistema debido a un proceso termodinámico queda definido sólo cuando se indica:

El estado inicial del sistema.

El estado final del sistema.

La trayectoria o camino seguido en el proceso (Sanz Pedrero, 1994).

Es importante indicar que las variables termodinámicas solo están definidas cuando el sistema está en equilibrio termodinámico. Entonces que condiciones son necesarias para tener equilibrio termodinámico, para llegar al equilibrio termodinámico se deben dar tres situaciones:

1. **Equilibrio térmico** (que la temperatura del sistema se mantenga constante).
2. **Equilibrio químico** (que su composición se mantenga constante).
3. **Equilibrio mecánico** (que la presión se mantenga constante)
(Martin, 1969).

Un sistema aislado está en estado de equilibrio termodinámico cuando sus variables de estado se mantienen constantes en el tiempo. Un sistema no aislado (cerrado o abierto) está en estado de equilibrio termodinámico cuando se cumplen las siguientes dos condiciones:

1. Todas las variables de estado del sistema se mantienen constantes en el tiempo.
2. No se produce ningún cambio de las variables de estado del sistema al separarlo de su medio (Pacheco Molina, 2000).

En función de cómo se realice el cambio de estado se pueden establecer diferentes procesos:

Proceso reversible: los cambios en las funciones de estado son infinitesimales. El sistema está prácticamente en equilibrio durante todo el proceso, lo que implica un tiempo, para su realización, infinito. Se conoce el valor de las propiedades termodinámicas en cada punto de la trayectoria (Sanz Pedrero, 1994).

El equilibrio material se define como un sistema en el cuál no se produce ninguna reacción química (equilibrio químico), o de transporte de materia entre fases (equilibrio físico). Este punto es fundamental para entender si el fenómeno conocido como polimorfismo se debe a una situación química o física, es decir si el resultado del proceso finalmente será una nueva sustancia o un simple cambio físico de fase conservándose la misma sustancia y en si sus propiedades químicas que son las que generan el interés farmacológico (Martin, 1969).

Proceso irreversible: el sistema sólo está en equilibrio en el estado inicial y en el final. No se puede conocer el valor de las funciones de estado en los puntos intermedios de la trayectoria (Martin, 1969).

Algunos nombres para procesos específicos en los que el sistema cambia de estado son:

Proceso isotérmico: la Temperatura permanece constante.

Proceso isobárico: la Presión permanece constante.

Proceso isocórico: el Volumen permanece constante (Carstensen, 2001).

La ecuación de Estado es la ecuación matemática que liga las funciones termodinámicas y que por tanto permite definir el sistema termodinámico. Hay que determinarla experimentalmente (Martin, 1969). Por ejemplo:

Para sólidos o líquidos a temperatura ambiente, resulta ser del tipo ;

$$f(P,V,T)= 0, \text{ Ec. 1}$$

$$V = aT + bT^2 + cT^3 + \dots + jP + kP^2 + mP^3 + \dots, \text{ Ec. 2}$$

Para un gas ideal, es $PV=nRT$, Ec. 3

Primer Principio de la Termodinámica

Otros conceptos fundamentales de termodinámica son los llamados principios de la termodinámica el primer principio de la termodinámica es :

Un sistema termodinámico posee una cierta energía que llamamos energía interna (U), debida a la propia constitución de la materia (enlaces de la moléculas, interacciones entre ellas, choques térmicos, entre otros). Por lo tanto, la energía total de un sistema es la suma de su energía interna, su energía potencial, su energía cinética, y la debida al hecho de encontrarse sometido a la acción de cualquier campo. (No obstante consideraremos sistemas sencillos que no se encuentran sometidos a ningún campo externo, ni siquiera el gravitatorio).

Puesto que la energía interna del sistema se debe a su propia naturaleza, a las partículas que lo constituyen y la interacción entre ellas, la energía interna es una propiedad extensiva del sistema. Sus unidades son unidades de energía, el Julio. (Martín, 1969)

La energía interna de un sistema se puede modificar de varias maneras equivalentes, realizando un trabajo o transfiriendo energía en forma de calor.

Si se varía la energía interna del sistema, se puede analizar la primera ley de la termodinámica ya que esta señala, que esta variación viene acompañada por la misma variación de energía, pero de signo contrario en los alrededores. De modo que la energía total del sistema más el entorno, permanece constante. La energía del Universo permanece constante. La energía ni se crea ni se destruye, sólo se transforma (Pacheco, 2000).

La forma de expresar esta ley, centrándonos en el estudio del sistema, es:

$$\Delta U = Q + W, \text{ Ec. 4 (Pacheco, 2000).}$$

La mayoría de los procesos se realizan a presión constante, por lo que resulta adecuado definir una nueva función de estado, la **entalpía (H)**, que se define según la ecuación:

$$H \equiv U + PV, \text{ Ec. 5 (Pacheco, 2000).}$$

De la definición se deduce que sus unidades son unidades de energía, el Julio. La entalpía es una propiedad extensiva del sistema, puesto que la energía interna y el volumen lo son. La entalpía es una función de estado, y como tal depende de la P y la T, su variación sólo depende del estado inicial y final, y no de la trayectoria seguida por el sistema en el proceso termodinámico

$$\Delta H = H_f - H_i, \text{ Ec. 6 (Martin, 1969).}$$

Según el Primer Principio en forma diferencial:

$$dU = q + w = q - P_{\text{ext}} dV, \text{ Ec. 7 (Martin, 1969).}$$

Sí el proceso ocurre a V constante

$$dU = q_v, \text{ Ec. 8 (Martin, 1969).}$$

$$\Delta U = Q_v, \text{ Ec. 9 (Carstensen, 2001)}$$

Sí el proceso ocurre a P constante

$$\Delta U = Q_p - P_{\text{ext}}(V_2 - V_1) \text{ Ec.10 (Martin, 1969).}$$

$$Q_p = (U_2 - U_1) + P_{\text{ext}}(V_2 - V_1) = (U_2 + PV_2) + (U_1 + PV_1) = H_2 - H_1 = \Delta H,$$

Ec. 11 (Martin, 1969).

Luego, la variación de entalpía para un sistema que realiza un proceso a presión constante, es el calor absorbido o cedido por el sistema.

La capacidad calorífica de un sistema cerrado en un proceso infinitesimal se define como

$$C = \lim_{\Delta T \rightarrow 0} \frac{Q}{\Delta T}, \text{ Ec. 12 (Pacheco, 2000).}$$

La capacidad calorífica depende de la P y T de trabajo.

Como el calor no es una función de estado, habrá que definir que tipo de proceso se realiza cuando queramos saber que transferencia de energía en forma de calor es necesaria para variar la temperatura del sistema.

Sí el proceso se realiza a presión **constante** se define la capacidad calorífica a presión constante como

$$: C_p = \frac{q_p}{dT}, \text{ Ec. 13 (Pacheco, 2000).}$$

Sí el proceso se realiza a volumen constante se define la capacidad calorífica a volumen constante como:

$$C_v = \frac{q_v}{dT}, \text{ Ec. 14}$$

Puesto que

$$Q_v = \Delta U \quad \text{Ec. 15 y } Q_p = \Delta H, \text{ Ec. 16 (Martin, 1969).}$$

Se tiene que

$$C_v = \left(\frac{\partial U}{\partial T} \right)_v \text{ y } C_p = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_p, \text{ Ec. 17 (Pacheco, 2000).}$$

El cual permite el cálculo de la variación de energía interna y de entalpía en procesos sencillos de sistemas cerrados

Ni la energía interna ni la entalpía son variables termodinámicas cuyo valor pueda ser medido de modo absoluto o relativo, en el laboratorio. Sin embargo es posible calcular su variación en un proceso termodinámico, a partir del cambio que se produce en magnitudes fácilmente medibles como la presión, la temperatura o el volumen, ya que la energía interna y la entalpía son función de estas y viceversa.

En general, y aunque se pueden elegir otras expresiones, se suele escribir la energía interna en función de la temperatura y el volumen del sistema, y la entalpía en función de la temperatura y la presión. Así cualquier cambio medible

de temperatura, presión o volumen, nos permitirá conocer el cambio en la energía interna y/o en la entalpía:

Si se escribe:

$$U \equiv f(T, V), \text{ Ec. 18 (Pacheco, 2000).}$$

Se tiene que

$$dU = \left(\frac{\partial U}{\partial T} \right)_V dT + \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T dV = C_V dT + \left(\frac{\partial U}{\partial V} \right)_T dV, \text{ Ec. 19 (Sanz Pedrero, 1994).}$$

Por otra parte si se escribe:

$$H \equiv f(T, P), \text{ Ec. 20}$$

Se tendrá:

$$dH = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_P dT + \left(\frac{\partial H}{\partial P} \right)_T dP = C_P dT + \left(\frac{\partial H}{\partial P} \right)_T dP, \text{ Ec. 21 (Pacheco, 2000).}$$

Luego, son fundamentalmente estas expresiones junto con la definición del Primer Principio ($\Delta U = Q + W$), y la definición de entalpía ($H = U + PV$), las que son indispensables para determinar ΔU y ΔH , independientemente del tipo de proceso y de la naturaleza del sistema estudiado. Lo cual permitiría establecer diferencias entre los procesos meramente químicos y los procesos meramente físicos, y además permitiría establecer el tipo de equilibrio heterogéneo u homogéneo que sucede. Sin embargo se puede ver en algunos casos sencillos como se simplifican estas expresiones por anularse alguno de los términos, como por ejemplo:

Proceso cíclico

$$\Delta U = U_F - U_I = U_I - U_I = 0, \text{ Ec. 22} \quad \Delta H = H_F - H_I = H_I - H_I = 0, \text{ Ec. 23}$$

En un proceso cíclico el estado final es el inicial, luego las funciones de estado no varían en el proceso.

$$\Delta P = P_F - P_I = P_I - P_I = 0, \text{ Ec. 24}$$

$$\Delta T = T_F - T_I = T_I - T_I = 0, \text{ Ec. 25}$$

$$\Delta V = V_F - V_I = V_I - V_I = 0, \text{ Ec. 26}$$

Después de explicar estos conceptos queda por demostrar cómo se aplicaría el primer principio de la termodinámica a equilibrios de fases para poder diferenciarlos de equilibrios químicos donde se generan nuevos componentes.

Cambio de fase a T y P constantes

Algunos ejemplos de cambio de fase son la fusión de un sólido, la condensación de un gas, el cambio en la estructura cristalina de un sólido, este último caso se aplica al caso que nos ocupa es decir el polimorfismo el cual no se ha definido t aún termodinámicamente, pero pronto se hará.

De la definición que se ha dado anteriormente de que es la energía interna: la energía debida a la propia constitución de la materia (enlaces de la moléculas, interacciones entre ellas, choques térmicos....) se desprende que no será la misma para una cierta cantidad de sustancia si esta se presenta por ejemplo como un sólido o como un gas. Por tanto todo cambio de fase lleva

asociado un cambio en la energía interna del sistema, para calcularlo hay que emplear la definición $dU=Q+W$ y evaluar la variación entre el estado inicial (fase 1) y el final (fase 2):

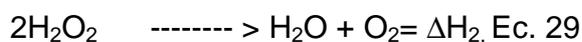
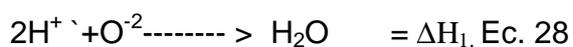
$$\int dU = \int q + \int w = Q_p - P_{\text{ext}} \int dV = \Delta H - P\Delta V, \text{ Ec. 27}$$

En un cambio de fase se produce una transferencia de energía como por ejemplo el calor entre el sistema y los alrededores, y por ser un proceso a P constante ese calor es igual al cambio de entalpía.

La diferencia más importante entre las reacciones químicas y los procesos físicos no es tanto si son sistemas homogéneas o heterogéneas ya que en ambos casos puede suceder cualquiera de los dos tipos de equilibrio, sino lo importante es que en los cambios de fase siempre la entalpía en este caso entalpía de formación será constante es decir sin importar el camino en que se produzca el proceso es decir el cambio de fase la magnitud de la entalpía no variara (Sanz Pedrero, 1994).

Un ejemplo sencillo es el siguiente la entalpía de fusión es decir el paso de hielo a agua líquida siempre será el mismo a T y P constantes sin importar que el proceso dure una hora o media ya que esto dependerá exclusivamente de la cantidad de energía, o sin importar si es para un Kilogramo de hielo o para un gramo la entalpía molar se mantendrá constante, este caso sería análogo para la transformación polimórfica de paracetamol de la forma I a la forma II (Carstensen, 2001).

Por otra parte una reacción química por ejemplo la transformación de hidrogeno y oxigeno en agua a T y P constantes no posee una entalpia constante y va importar la entalpia de la reacción es decir de la vía o camino en que se generen las nuevas especies no es lo mismo la entalpia de formación de



Ya que la entalpia de formación a partir de la reacción de la ecuación 28 es mucho más grande en magnitud que la de la Ec. 29 en las mismas condiciones.

Por lo tanto:

En Procesos físicos

$$\Delta H_1 = \Delta H_2, \text{Ec. 30}$$

Mientras en procesos químicos

$$\Delta H_1 \neq \Delta H_2, \text{Ec. 31}$$

Segundo Principio de la Termodinámica

Cualquier proceso que ocurre espontáneamente produce un aumento de entropía del universo”

$$\Delta S_{\text{universo}} = \Delta S_{\text{sistema}} + \Delta S_{\text{alrededores}} > 0, \text{Ec. 32 (Martin, 1969)}$$

En el siglo XIX a partir del trabajo de Carnot sobre el rendimiento de las máquinas de vapor, se obtuvo la expresión matemática que permite medir

cuantitativamente la tendencia de los sistemas a evolucionar, y en que sentido lo hacen, es decir, el cambio de entropía (Sanz Pedrero,1994):

$$\Delta S = S_2 - S_1 = \int dS = \int \frac{dq_{rev}}{T} , \text{ Ec. 33}$$

Las unidades en las que se mide S son J/K. La entropía es una función de estado, su variación en un proceso termodinámico depende del estado inicial y del estado final del sistema, no de la trayectoria seguida en el cambio. La entropía es una propiedad extensiva.

En cualquier proceso ΔS se determina midiendo el Q que se transferiría en un proceso isotérmico reversible que conectara el estado final (2) y el estado inicial (1). Esto implica que si el proceso es irreversible el Q transferido no nos permite evaluar directamente ΔS , por otra parte si el proceso no es isotérmico, la integral tampoco es inmediata.

Si el sistema termodinámico está en equilibrio con sus alrededores, no hay cambio en el sistema ni en los alrededores, por tanto $\Delta S_{\text{sistema}} = - \Delta S_{\text{alrededores}}$

$$\Delta S_{\text{universo}} = \Delta S_{\text{sistema}} + \Delta S_{\text{alrededores}} = 0 , \text{ Ec. 34 (Pacheco, 2000, p.34)}$$

Como consecuencia:

$$\begin{aligned} \Delta S_{\text{universo}} > 0 & \text{ proceso espontáneo} \\ \Delta S_{\text{universo}} = 0 & \text{ sistema en equilibrio} \end{aligned}$$

, Ec. 35

A la expresión $\Delta S \geq 0$ se le conoce como desigualdad de Clausius. De esta expresión podemos obtener otra muy valiosa que indica

$$\Delta G = \Delta H - \Delta ST, \text{ Ec. 36 (Sanz Pedrero, 1994)}$$

El cálculo de la variación de entropía en procesos sencillos de sistemas cerrados se puede calcular de la siguiente forma:

Para un proceso cíclico

$$\Delta S = S_1 - S_1 = \int dS = \int \frac{dq_{\text{rev}}}{T} = 0, \text{ Ec. 37 (Martin, 1969)}$$

En un proceso cíclico el estado final es el inicial, con independencia de si es reversible o irreversible.

Para un proceso adiabático reversible

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{\text{rev}}}{T}, \text{ Ec. 38 (Pacheco, 2000)}$$

En un proceso adiabático reversible $dq_{\text{rev}}=0$, luego $\Delta S=0$.

Para un proceso isotérmico reversible

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{\text{rev}}}{T} = \frac{Q_{\text{rev}}}{T}, \text{ Ec. 39 (Pacheco, 2000).}$$

Para un proceso isobárico reversible

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{\text{rev}}}{T} = \int \frac{C_p(T)}{T} dT, \text{ Ec. 40 (Pacheco, 2000)}$$

Si C_p es constante en el rango de T en que ocurre el proceso:

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{rev}}{T} = \int \frac{C_p(T)}{T} dT = C_p \int \frac{dT}{T} = C_p \ln \frac{T_2}{T_1}, \text{ Ec. 41 (Sanz Pedrero,}$$

1994)

Si no hay cambio de fase. Para este estudio es de interés cuando sucede el cambio de fase por lo que lo se analizará a continuación:

Para cambios de fase reversible a T y P constantes se tiene

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{rev}}{T} = \frac{1}{T} \int dq_{rev} = \frac{Q_p}{T} = \frac{\Delta H}{T}, \text{ Ec. 42 (Martin, 1969)}$$

El calor transferido a P constante es el cambio de entalpía

Fusión (de sólido a líquido)

Transición (de sólido a sólido)

$\Delta H > 0$ luego $\Delta S > 0$

$\Delta H > 0$ luego $\Delta S > 0$ Polimorfismo

Evaporación (de líquido a gas)

$\Delta H > 0$ luego $\Delta S > 0$

Sublimación (de sólido a gas)

$\Delta H > 0$ luego $\Delta S > 0$

Para el cambio del estado reversible de un gas ideal:

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{rev}}{T} = \int \frac{dU - dw_{rev}}{T} = \int \frac{C_v(T)dT + PdV}{T}, \text{ Ec. 43. (Sanz Pedrero, 1994)}$$

Si C_v es constante en la región de T en la que ocurre el proceso

$$\Delta S = \int \frac{dq_{rev}}{T} = C_v \int \frac{dT}{T} + \int \frac{PdV}{T} \text{ Ec.44. (Sanz Pedrero, 1994)}$$

Si además el sistema que sufre el proceso termodinámico es un gas ideal
($P=nRT/V$)

$$\Delta S = \int \frac{dq_{\text{rev}}}{T} = C_V \int \frac{dT}{T} + \int \frac{PdV}{T} = C_V \int \frac{dT}{T} + \int \frac{nRdV}{V} = C_V \ln \frac{T_2}{T_1} + nR \ln \frac{V_2}{V_1}, \text{ Ec. 45 (Pacheco,}$$

2000).

Para un cambio de estado irreversible de un gas ideal:

$$\Delta S = \int dS = \int \frac{dq_{\text{rev}}}{T} = \int \frac{dU - dw_{\text{rev}}}{T} = \int \frac{C_V(T)dT + PdV}{T} = \int \frac{C_V(T)}{T} dT + \int \frac{P}{T} dV, \text{ Ec. 46}$$

(Pacheco, 2000).

La expresión es válida también para cualquier cambio de estado

$$(P_1, T_1, V_1) \text{ ----> } (P_2, T_2, V_2), \text{ Ec. 47}$$

Aunque sea irreversible. S es una función de estado, por tanto ΔS en este proceso irreversible se calcularía planteando un proceso reversible que conectara el estado inicial (P_1, T_1, V_1) y el estado final (P_2, T_2, V_2).

Tercer Principio de la Termodinámica

Para iniciar esta breve descripción, debemos definir de alguna forma entropía, para este caso podemos indicar: *“La entropía de un elemento puro en su forma condensada estable (sólido o líquido) es cero cuando la temperatura tiende a cero y la presión es de 1 bar”* (Pacheco, 2000, p. 23)

$$S_{m,0K}^\circ = \lim_{T \rightarrow 0K} S_{m,0K}^\circ = 0, \text{ Ec. 48}$$

Y según el Tercer Principio: “En cualquier proceso isotérmico que implique sustancias puras, cada una en equilibrio interno, la variación de entropía tiende a cero cuando la temperatura tiende a cero” (Sanz Pedrero, 1994, p. 253)

$$\lim_{T \rightarrow 0K} \Delta S_{M,0K} = 0, \text{ Ec. 49}$$

En Farmacia, la principal aplicación del concepto de entropía es que permite predecir cuándo un proceso químico puede tener lugar, independientemente del tiempo que tarde en alcanzarse el equilibrio

De forma muy aproximada y general, se puede decir que:

En igualdad de condiciones P,T, las entropías de los gases son mayores que las de los líquidos y estas a su vez mayores que las de los sólidos.

Sustancias con moléculas de tamaño similar tienen entropías parecidas.

En reacciones químicas que impliquen sólo gases, líquidos puros y sólidos puros, la ΔS° del sistema dependerá en general de la variación del número de moles de gas (si n_{gas} aumenta $\Delta S^\circ > 0$, si n_{gas} disminuye $\Delta S^\circ < 0$)

El Tercer Principio permite conocer la entropía de cualquier sustancia en el límite de 0 K (imaginando una reacción química, a $P = 1\text{bar}$, entre elementos a $T = 0\text{K}$, se obtendría cualquier compuesto a $T = 0\text{K}$, y $P = 1\text{bar}$ y su S sería 0 J/K).

Para determinar la entropía de cualquier sustancia a una P , T , o V cualesquiera, basta con aplicar la ecuación:

$$\Delta S = S_2 - S(0K) = \int_0^{T_2} dS = \int_0^{T_2} \frac{dq_{\text{rev}}}{T} = S_2, \text{ Ec.50 (Martin, 1969)}$$

Teniendo en cuenta los posibles cambios de fase, y de P si fuera necesario

Así podemos tener como ejemplo la entropía de una sustancia líquida a T_2 y

$P = 1 \text{ bar}$:

$$\Delta S = S_2 - S(0K) = \int_0^{T_{\text{fusion}}} \frac{C_{P,\text{sólido}}^{\circ}(T)}{T} dT + \frac{\Delta H_{\text{fusion}}^{\circ}}{T_{\text{fusion}}} + \int_{T_{\text{fusion}}}^{T_2} \frac{C_{P,\text{líquido}}^{\circ}}{T} dT, \text{ Ec. 51 (Sanz Pedrero,}$$

1994)

Para resolver las integrales anteriores, si no está tabulada $C_p^{\circ}(T)$ en la región de interés, se mide experimentalmente como varía $C_p^{\circ}(T)$ con la T , (en realidad se mide la cantidad de calor necesaria para variar la temperatura de la sustancia, siendo P constante $C_p^{\circ}(T) = dq_p/dT = (d\Delta H/dT)_P$ y se representa $C_p^{\circ}(T)/T$ frente a T . Al integrar el área bajo la curva se obtiene ΔS .

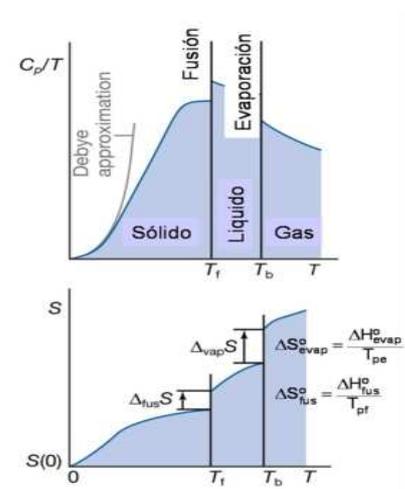


Figura 3. Diagrama de fases de un solo componente donde se representa el cambio de la primera derivada de la entalpía a t constante dando el cambio entrópico señalado.

Finalmente para poder valorar si un polimorfo es un descubrimiento o una invención debemos ahora concluir con unos breves conceptos de equilibrio de

fases y la Ley de las fases de Gibbs, y luego a partir de la información descrita valorar la novedad y la creación de un polimorfo, en base a lo que describió en el apartado 2. Para poder valorar si una fase es más estable que otra debemos analizar los componentes más importantes a partir de la ecuación 36, es decir partiendo del hecho de un componente entálpico y otro entrópico la sumatoria nos da un valor de energía libre de Gibbs la fase más estable es la que logra minimizar más la energía ya que entre menor sea el valor de energía libre de Gibbs el proceso se hace más espontáneo.

Equilibrio de Fases y la Regla de las Fases

Equilibrio de fases

Después de lo descrito se puede decir que cualquier sistema evoluciona de forma espontánea hasta alcanzar el equilibrio, y que es posible determinar si un sistema está en equilibrio con su entorno y si la S_{universo} o si las funciones de estado del sistema U , H , A y G permanecen constantes con el tiempo. En caso contrario analizando como variarían estas funciones de estado se puede determinar en que sentido evolucionará el sistema, para lo cual se emplean las ecuaciones de Gibbs.

Así, la condición de equilibrio material en un sistema compuesto por varias fases y especies es $\sum_{\infty} \sum_i \mu_i^{\infty} dn_i^{\infty} = 0$, Ec. 52 condición que se cumple cuando no hay cambios macroscópicos en la composición del sistema, ni

transporte de materia de una fase a otra del sistema. Ante esto se puede plantear la siguiente suposición:

Se puede señalar, si se tiene dos fases en equilibrio térmico y mecánico, y que ambas fases contienen el componente i . Si una cantidad dn_i moles de sustancia fluyen espontáneamente de la fase α a la fase β , debe ser porque con ese flujo G se minimiza:

$$dG = -SdT + VdP + \sum_{\alpha} \sum_i \mu_i^{\alpha} dn_i^{\alpha} \leq 0, \text{ Ec. 53 (Pacheco Molina, 2000).}$$

Lo que aplicado a un sistema en equilibrio térmico y mecánico constituido por dos fases:

$$\mu_i^{\alpha} dn_i^{\alpha} + \mu_i^{\beta} dn_i^{\beta} \leq 0, \text{ Ec. 54 (Sanz Pedrero, 1994)}$$

Como por otra parte, el flujo dn_i moles entre las fases implica que

$$dn_i^{\alpha} = -dn_i^{\beta} = -dn_i, \text{ Ec. 55}$$

Se tiene que:

$$(\mu_i^{\beta} - \mu_i^{\alpha}) dn_i \leq 0, \text{ Ec. 56}$$

Como dn_i se ha definido como un valor positivo, (cantidad de moles de sustancia i que llegan a la fase β , el flujo de materia se debe a que $\mu_i^{\beta} < \mu_i^{\alpha}$, Ec. 57 alcanzándose el equilibrio material cuando los potenciales químicos de la sustancia son iguales en las dos fases:

$$\mu_i^{\beta} = \mu_i^{\alpha}, \text{ Ec. 58}$$

Luego podemos decir, en un sistema cerrado en equilibrio termodinámico, el potencial químico de un componente dado es el mismo en todas las fases en las que el componente está presente.

Regla de las fases

Una fase es una parte homogénea perfectamente uniforme de una sustancia que forma parte de un sistema heterogénea separado por una capa límite llamadas interfaces, una sustancia puede presentarse en diferentes fases sólidas, líquida o gaseosa.

Por otra parte un componente se define como una especie químicamente independiente. Por otra parte el número de fases es la cantidad de estas partes homogéneas que contiene un sistema, los sólidos debido a sus diferentes estructuras cristalinas, constituyen fases diferentes. Incluso una sustancia pura puede presentar más de una fase sólida, por admitir diferentes formas cristalinas, estas fases siempre son clasificadas en los 7 sistemas cristalinos básicos, este comportamiento esperable de los sólidos es el que se llama como Polimorfismo (Sanz Pedrero, 1994).

El número de componentes es el número de especies químicamente independientes que forman parte del sistema, a partir de estas definiciones se puede encontrar la que se conoce como la Ley de las Fases de Gibbs.

Para describir el estado de equilibrio de un sistema de varias fases y diversas especies químicas deberemos conocer el número de variables intensivas independientes que definen el sistema. Para conocer este número se aplica

la **regla de las fases: $L=C-F+2$; Ec. 59** donde L es número de variables intensivas independientes (grados de libertad), C el número de componentes químicos del sistema, y F el número de fases presentes en el sistema.

Cuando en el sistema pueden ocurrir una o varias reacciones químicas (r), entonces el número de variables intensivas independientes se reduce en el número de reacciones que ocurren y la regla de las fases se transforma en:

$$L=C-F+2-r, \text{ Ec. 60}$$

Pero además si en el sistema existen relaciones debidas a la estequiometria o de conservación de la electroneutralidad del sistema, el número de variables intensivas independientes se reduce en un número correspondiente a estas relaciones que llamaremos a . La regla de las fases con todas estas restricciones queda definida por la siguiente ecuación:

$$L=C-F+2-r-a, \text{ Ec.61 (Martin, 1969).}$$

Entre algunos ejemplos se pueden tener:

1. El diagrama de fases del agua pasando de estado líquido a sólido
2. El diagrama de fases del paracetamol del polimorfo I al polimorfo II.

Diagramas de fases de sistemas de un componente

Ahora se tratará el estudio del equilibrio de fases en sistemas formados por un solo componente. Para especificar el estado termodinámico de un sistema formado por una sustancia pura el número variables intensivas independientes que hay conocer (grados de libertad) es:

Si hay presente una fase, $L=1$ componente-1 fase+2=2 variables, es necesario especificar por ejemplo la P y la T.

Si hay presente dos fases, $L=1$ componente-2 fases+2=1 variable, es necesario especificar sólo P o T.

Si hay presente tres fases, $L=1$ componente-3 fases+2 = 0 variables

Por tanto podemos representar cualquier estado de equilibrio del sistema formado por una sustancia pura mediante un punto en un diagrama bidimensional de presión-temperatura. Este diagrama se denomina **diagrama de fases**.

Un ejemplo del diagrama de fases de una sustancia pura se muestra en la Figura 4. Este es la forma práctica, científica y objetiva de poder determinar si al transformarse una sustancia pura en otra forma cristalina polimórfica se genera una sustancia o simplemente es únicamente un cambio tridimensional de su estructura cristalina a una cualquiera de los otros siete sistemas cristalinos universales, es decir se transforma en otra forma de la naturaleza.

Los Diagramas de fases muestran además las zonas de interface así como los punto de equilibrio en que pueden coexistir varias fases al mismo tiempo para el caso del agua pura en condiciones ambientales 3, este punto conocido punto triple puede establecerse calculando en base a Ley de las Fases el número de fases que pueden coexistir en mismo punto en condiciones determinadas de P y T constantes (Sanz Pedrero, 1994).

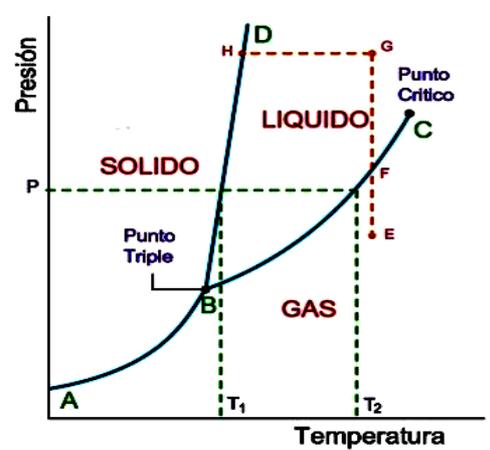


Figura 4. Diagrama de fases del agua (Martin, 1969).

En el diagrama de la Figura anterior las líneas AB, BD y BC corresponden a valores (P,T) en las que coexisten dos fases:

En AB coexisten en equilibrio sólido y gas. La curva AB es **la** curva de presión de vapor del sólido

En BD coexisten en equilibrio sólido y líquido.

En BC coexisten en equilibrio líquido y gas

El punto B marca los valores de P y T en los que coexisten tres fases, sólido, líquido y gas, y se denomina **Punto Triple**. Este punto, que indica la temperatura mínima a la que el líquido puede existir, es característico de cada sustancia, y puede emplearse como referencia para calibrar termómetros.

El punto C indica el valor máximo (P_C, T_C) en el que pueden coexistir en equilibrio dos fases, y se denomina **Punto Crítico**. Representa la temperatura máxima a la cual se puede licuar el gas simplemente aumentando la presión.

Fluidos con T y P mayores que T_C y P_C se denominan fluidos supercríticos (Martin, 1969).

Algunas definiciones que podemos alcanzar a partir del diagrama de fases para este estudio son:

Punto de ebullición: se define punto de ebullición de un líquido a la presión P , como la temperatura a la cual la presión de vapor de equilibrio del líquido es igual a dicha presión, en el gráfico anterior para la presión P el punto de ebullición es T_2 . La curva BC representa la presión de vapor del líquido en función de la temperatura, y la temperatura de ebullición en función de la presión

Punto de fusión: se define punto de fusión de un sólido a la presión P , como la temperatura a la cual el sólido y el líquido se encuentran en equilibrio a dicha presión, en el gráfico anterior para la presión P el punto de fusión de la sustancia será T_1 .

Si la presión es de 1 atmósfera (o más correctamente, de 1 bar) a estos puntos se les denomina punto de ebullición y punto de fusión normales respectivamente.

Una ecuación que permite calcular la pendiente de una línea de equilibrio entre dos fases en el diagrama de fases P-T de un sistema de un componente se denomina ecuación de Clapeyron

Se puede determinar la deducción de la ecuación de Clapeyron de la siguiente manera:

Si se considera un punto cualquiera sobre una línea de equilibrio entre dos las fases, que llamaremos α y β . La condición para que exista equilibrio de fases es que: $\mu_i^\beta = \mu_i^\alpha$, pero para una sustancia pura $\mu = \bar{G} = \left(\frac{G}{n}\right)$, por tanto en un punto sobre la curva de equilibrio de dos fases $\bar{G}^\alpha = \bar{G}^\beta$, y cualquier variación infinitesimal que suponga un desplazamiento sobre la curva de equilibrio implica que $d\bar{G}^\alpha = d\bar{G}^\beta$ Ec. 62 (Sanz Pedrero, 1994).

O lo que es idéntico,

$$-\bar{S}^\alpha dT + \bar{V}^\alpha dP = -\bar{S}^\beta dT + \bar{V}^\beta dP, \text{ Ec. 63}$$

Y reagrupando los términos se obtiene $\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta\bar{S}}{\Delta\bar{V}}$, Ec. 64

Por otra parte, si se considera que en un cambio de fase reversible a T y P constantes.

$$\Delta\bar{S} = \frac{\Delta\bar{H}}{T}, \text{ Ec. 65}$$

Se tiene que:

$$\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta\bar{H}}{T\Delta\bar{V}}$$

Ec. 66 Ecuación de Clapeyron (Sanz Pedrero, 1994)

Algunas consideraciones sobre la ecuación de Clapeyron pueden ser:

En un cambio de fase líquido-vapor, tanto ΔH como ΔV son positivos, por tanto la pendiente de la línea de equilibrio líquido-vapor es positiva. Lo mismo sucede con la línea sólido-vapor.

En un cambio de fase sólido-líquido, ΔH es positivo y en general ΔV también, por lo tanto la pendiente de esta línea también será positiva. Existen sin embargo algunas excepciones como el H_2O , Ga o Bi debido a una disminución de volumen que sufren estos componentes al fundirse, en estos casos la pendiente de la línea de equilibrio sólido-líquido será negativa.

En el cambio de fase sólido-líquido ΔV es mucho menor que en los cambios de fase sólido-gas o líquido-gas. Por esta razón la pendiente en el primer caso es mucho mayor que en los últimos.

Entre algunas de las aplicaciones de la ecuación de Clapeyron a distintos cambios de fase se pueden señalar:

Equilibrio líquido-vapor y sólido-vapor

En estos dos casos el V molar del gas es mucho mayor que el del líquido o que el del sólido por lo que puede hacerse la aproximación

$$\Delta \bar{V} = \bar{V}_g - \bar{V}_l \approx \bar{V}_g, \text{ Ec. 67}$$

Si además se hace la suposición de que el gas se comporta como gas ideal, la ecuación de Clapeyron se transforma en:

$$\frac{dP}{dT} = \frac{\Delta \bar{H}}{T \Delta \bar{V}} = \frac{\Delta \bar{H}}{T \bar{V}_g} = \frac{P \Delta \bar{H}}{RT^2}, \text{ Ec. 68 (Pacheco Molina, 2000).}$$

Esta ecuación se suele expresar como $\frac{d\ln P}{dT} = \frac{\Delta\bar{H}}{RT^2}$, Ec. 69

llamada **ecuación de Clausius Clapeyron** (Martin, 1969).

Si el rango de temperatura analizado es pequeño, se puede suponer que ΔH es constante a lo largo de la línea de equilibrio, y por tanto:

$$\int d\ln P \approx \Delta\bar{H} \int \frac{dT}{RT^2}, \text{ Ec. 70}$$

La ecuación de Clausius-Clapeyron integrada es:

$$\ln \frac{P_2}{P_1} \approx -\frac{\Delta\bar{H}}{R} \left(\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right), \text{ Ec. 71}$$

La ecuación de Clausius-Clapeyron sólo es aplicable para obtener la presión de vapor de un sólido o un líquido a una cierta temperatura, conocido otro punto de equilibrio entre las fases. Esto es así porque para llegar a esta expresión desde la ecuación de Clapeyron se hace la aproximación de despreciar el volumen molar del sólido o del líquido frente al del gas, que además se supone de comportamiento ideal (Sanz Pedrero, 1994).

Equilibrio sólido-líquido

Para estudiar los equilibrios de fase sólido-líquido, **no** puede utilizarse la ecuación de Clausius-Clapeyron ya que para obtenerla se han realizado una serie de aproximaciones válidas cuando una de las fases que interviene es gas.

En este caso la variación de la P de equilibrio cuando cambia la T se obtiene directamente a partir de la ecuación de Clapeyron:

$$\int dP = \int \frac{\Delta \bar{H}}{T \Delta \bar{V}} dT, \text{ Ec. 72}$$

Los valores de ΔH_{fus} y de ΔV_{fus} varían a lo largo de la curva de equilibrio sólido-líquido, las funciones de estado H y V son funciones de T y P, y por lo tanto lo son también ΔH_{fus} y de ΔV_{fus} . Sin embargo la elevada pendiente de esta línea en el diagrama P-T implica que a menos que P cambie en una cantidad considerable, la variación de T será muy pequeña, por tanto podemos tomar como aproximación:

$$P_2 - P_1 = \frac{\Delta \bar{H}_{\text{fus}}}{\Delta \bar{V}_{\text{fus}}} \ln \frac{T_2}{T_1}, \text{ Ec. 73}$$

Transiciones de fase sólido-sólido.

Muchas sustancias presentan más de una forma sólida, estas pueden ser cristalinas, amorfas, solvatos u otras. Cada una de ellas tiene una estructura cristalina diferente predecible que es estable termodinámicamente en un intervalo de P y T. En general, a este fenómeno se le denomina **polimorfismo**, y a las diferentes estructuras cristalinas posibles, formas polimórficas. En el caso particular de que la sustancia sea un elemento, al polimorfismo se le denomina **alotropía** (Martín, 1969).

La forma estable a una determinada P y T es la de mínima G, pero en ocasiones se puede mantener durante cierto tiempo la fase denominada *metaestable* (inestable termodinámicamente), si la velocidad del proceso espontáneo de conversión de fase es lo suficientemente lento: por ejemplo el C_{diamante} es una fase metaestable a 25°C y 1bar, la fase estable es el C_{grafito} , pero

ambas se pueden tener en esas condiciones de P y T dado que la cinética del cambio de fase es muy lenta. Algunos ejemplos de diagramas de fases para transiciones sólido –sólido son los siguientes.

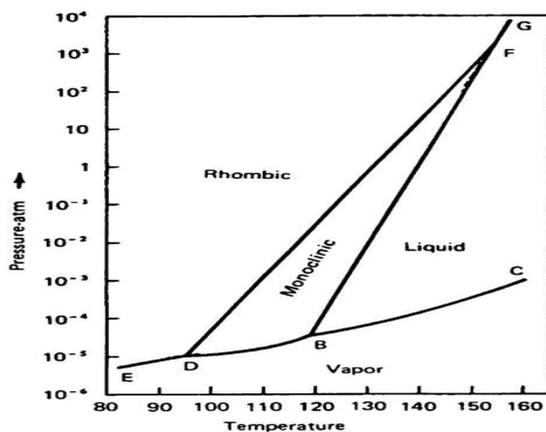


Figura 5 Diagrama de fases del azufre (Martin, 1969).

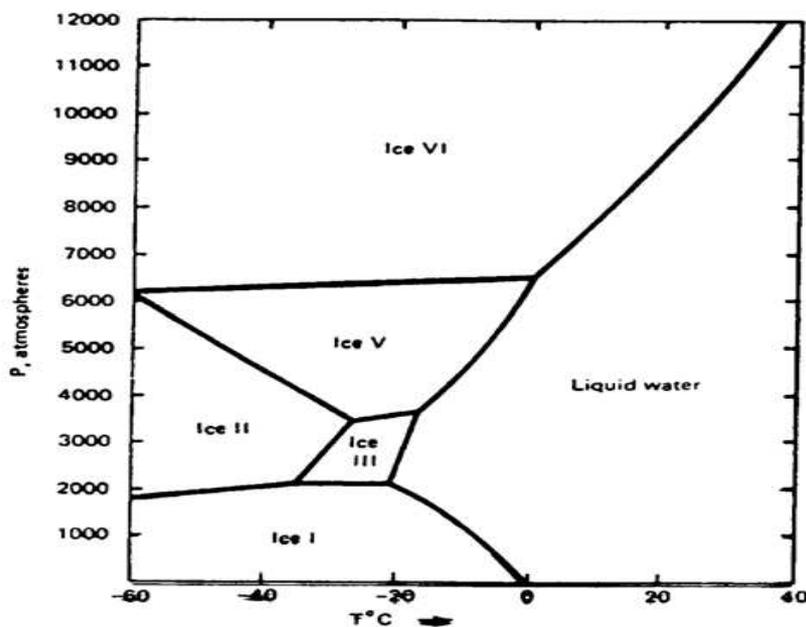


Figura 6 Diagrama de fases ampliado del agua donde se muestran las formas cristalinas del agua sólida (Martin, 1969).

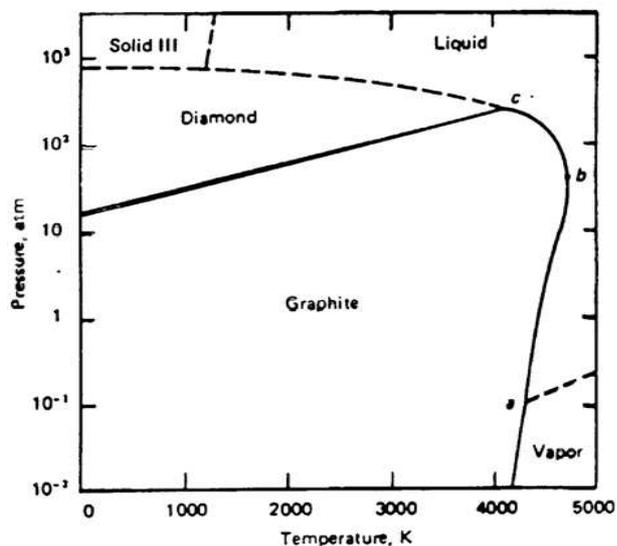


Figura 7. Diagrama de fases del carbono (Sanz Pedrero, 1994).

Como se observa en la Figura 5 el azufre presenta distintas formas cristalinas que pueden estar en equilibrio, en la Figura 6 se observa que el hielo puede al menos obtenerse en 6 formas cristalinas diversas, cinco más del hielo común que se conoce comúnmente, el carbono en la Figura 7 al menos existen en 2 formas cristalinas diferentes el diamante y el grafito, además existe una tercera forma no graficada denominada furaleno.

Luego en la termodinámica propiamente del polimorfismo, los constituyentes del hábito cristalino de las moléculas que sufren polimorfismo recaen en diferencias en la naturaleza de las interacciones, no covalentes, como puentes de hidrogeno, fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas y otro tipo de fuerzas. Estas diferencias entre las interacciones de las diferentes fuerzas al mismo tiempo se manifiesta en las diferencias estructurales de los hábitos cristalinos de las moléculas que sufren polimorfismo (Martín, 1969).

Las diferentes interacciones no covalentes también afectan el mecanismo por el cual se disipa el calor de la estructura cristalina del polimorfo, esto da como resultado que las capacidades caloríficas molares de cada polimorfo sean diferentes. La capacidad calorífica molar es la propiedad fundamental de los sólidos que explica las principales diferencias que se observan en las propiedades fisicoquímicas de las moléculas polimórficas cristalinas, es a partir de la capacidad polimórfica molar que se pueden calcular el resto de los parámetros termodinámicos que sirven para predecir las propiedades fisicoquímicas que experimentan las diferentes formas cristalinas (Brittain, 1999).

La capacidad calorífica molar de un sólido cristalino se puede obtener mediante técnicas de calorimetría en condiciones de presión constante P, o bajo Volumen constante, V, los valores de calor específico molar a presión y volumen constante se pueden definir de la siguiente forma:

$$C_{P,m} = \left(\frac{\partial H}{\partial T} \right)_P \quad \text{y} \quad C_{V,m} = \left(\frac{\partial U}{\partial T} \right)_V, \text{ Ec. 74 (Carstensen, 2001).}$$

Donde H es la entalpía, U es la energía interna, y T es la temperatura absoluta, C es la capacidad calorífica molar a P y V constantes respectivamente. Luego la integración de la capacidad calorífica a temperatura constante puede ser usado para calcular la entalpía y la entropía a la temperatura T_1 como se muestra a continuación

$$H^{T_1} = \int_0^{T_1} C_{P,m} dT + H^0 = U^{T_1} + PV = E_{\text{Lattice-energy}}^{T_1} + E_{\text{Zero-point energy}}^0 + PV$$

, Ec. 75

$$S^{T_1} = \int_0^{T_1} \frac{C_{P,m}}{T} dT + S^0$$

, Ec. 76 (Carstensen, 2001).

La energía interna del cristal, esta formada por la contribución de la energía interna del hábito o estructura cristalina: y de la energía interna en el punto cero, El tercer principio de la termodinámica establece que la entropía para una estructura cristalina perfectamente ordenada tendría un valor absoluto de cero.

$$\Delta H_{B \rightarrow A}^{T_1} = \int_0^{T_1} \Delta C_{P,m(B \rightarrow A)} dT + \Delta H_{B \rightarrow A}^0$$

, Ec. 77 (Brittain, 1999).

$$\Delta S_{B \rightarrow A}^{T_1} = \int_0^{T_1} \frac{\Delta C_{P,m(B \rightarrow A)}}{T} dT + \Delta S_{B \rightarrow A}^0$$

, Ec. 78 (Brittain, 1999)

Donde $-\Delta S_{B \rightarrow A}^0$ y $-\Delta H_{B \rightarrow A}^0$ son las diferencias de entropía y entalpía entre polimorfos a $T = 0K$

Mientras $\Delta C_{P,m(B \rightarrow A)}$ es la diferencia de capacidad calorífica molar entre los polimorfos, A partir de esto se puede deducir que las diferencias entre los hábitos cristalinos de las formas polimórficas A y B puede reducirse a un valor absoluto de cero Si la conformación de los polimorfos es similar la principal diferencia entre las entalpías se va a deber a la energía libre de la estructura o hábito cristalino, para conformaciones similares la energía libre en el punto cero es relativamente muy

pequeña, usando las ecuaciones anteriores podemos calcular la diferencia de la energía libre de Gibbs de los dos polimorfosa T_1 .

$$\Delta G_{B \rightarrow A}^{T_1} = \Delta H_{B \rightarrow A}^{T_1} - T_1 \Delta S_{B \rightarrow A}^{T_1} \quad , \text{ Ec. 79 (Carstensen, 2001)}$$

$$\Delta G_{B \rightarrow A}^{T_1} = \left(\Delta H_{B \rightarrow A}^0 + \int_0^{T_1} \Delta C_{P,m(B \rightarrow A)} dT \right) - T_1 \left(\int_0^{T_1} \frac{\Delta C_{P,m(B \rightarrow A)}}{T} dT \right) \quad , \text{ Ec. 80}$$

(Carstensen, 2001).

En la ecuación 80 se asume que no se dan transiciones de fase entre las temperaturas 0 y T_1 K. Para los casos que incluyen transiciones de fase se deben incluir términos adicionales de entropía y entalpía relacionados con cada una de las transiciones de fases. A partir de las ecuaciones de la 74 a la 80 se puede determinar que el valor de la diferencia capacidad calorífica molar de los polimorfos como función de la temperatura permite calcular la diferencia de entalpías y entropías entre dos polimorfos.

Harry Brittain señala en su libro "*Polymorphism in Pharmaceutical Solids*" que Lehman en el año de 1888, definió los términos enantiotropía y monotropía para distinguir los dos tipos de polimorfismo, como ya se ha visto existen dos tipos de gráficos son comúnmente usados para describir la termodinámica de los polimorfos, estos se denominan diagramas de energía – temperatura y diagramas de presión - temperatura (1999, p. 5).

El mismo Brittain en su obra "*Polymorphism in Pharmaceutical Solids*" señala que los diagramas de energía – temperatura fueron introducidos por Burger

en el año de 1937, esos autores hicieron gráficas de energía interna U y energía libre de Helmholtz vs Temperatura de las transiciones de fase de sólidos cristalinos. En estas condiciones la entalpía a presión normal tiene poco efecto sobre la energía de presión – volumen PV (1999, p. 5).

La capacidad molar específica de las sustancias cristalinas incrementa junto con el incremento de la temperatura. En la Figura 8 se gráfica en la entalpía y se debe hacer notar que la misma aumenta con el aumento de la temperatura en condiciones isobaricas, debido a que la pendiente de la curva es la capacidad calorífica molar a presión constante, el término entropico TS siempre se incrementa con la temperatura ya que esta siempre es positiva, como resultado de la tercera Ley de la termodinámica, por último la energía libre de Gibbs, decrece con el aumento de la temperatura lo que hace que se tenga un proceso más favorecido termodinámicamente. Esto se debe a que es igual al valor negativo de la entropía.

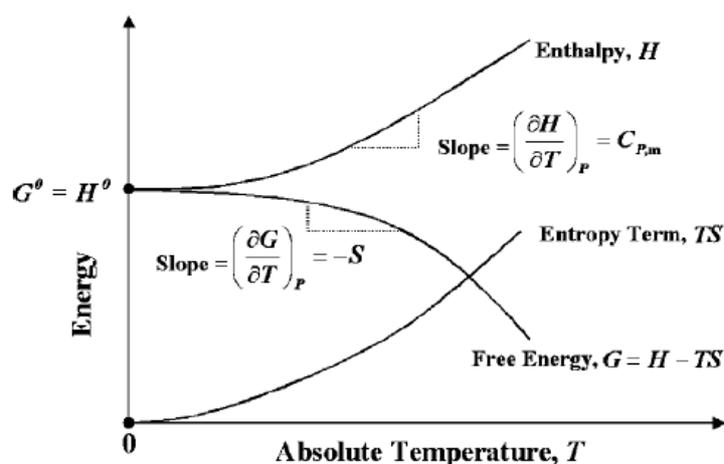


Figura 8. Diagrama de energía–temperatura para un sólido cristalino a presión constante, donde se señalan las funciones de la capacidad molar calorífica (Carstensen, 2001).

La Figura 9 representa a un sistema enantiótopico, un par de polimorfos, tienen una relación enantiotrópica si el punto de transición sólido-sólido es reversible. Según la gráfica podemos visualizar la definición de Temperatura de fusión del polimorfo se define, como el punto en donde se interseca, la curva de energía libre del polimorfo, con la línea de la energía libre del líquido, la temperatura de transición siempre es menor al punto de fusión de los polimorfos, en condiciones isobáricas. Y esta se define con la intersección entre las rectas de energía libre en condiciones isobáricas para ambos polimorfos. En este punto las energías libres se igualan y por lo tanto se da el equilibrio

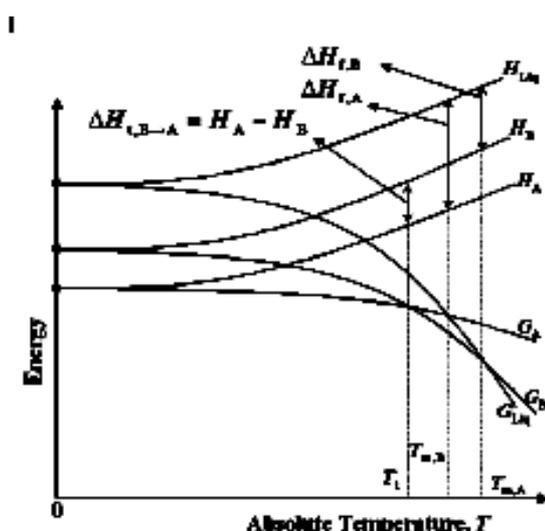


Figura 9. Diagrama de energía–temperatura para un sistema farmacéutico polimorfo enantiotropico (Carstensen, 2001).

Por el contrario existen los polimorfos monótrópicos como se muestra en la Figura 10, un par de polimorfos que representan una relación de este tipo se caracterizan porque un polimorfo siempre es estable y no se convierte en el otro en temperaturas por debajo de la temperatura de fusión, como se muestra en la Figura 10, en estos sistemas la energía libre de uno de los polimorfos por ejemplo A siempre es menor que la del otro B y es por esto que B puede transformarse espontáneamente en A pero no a la visceversa, final el punto de transición tal y como se define como la intersección de las curvas de energía libre de los polimorfos solo se puede plantear de forma virtual ya que se basa en la extrapolación de las curvas de energía libre de los polimorfos pues esta va a tener un valor más elevado que las temperaturas de fusión de ambos polimorfos.

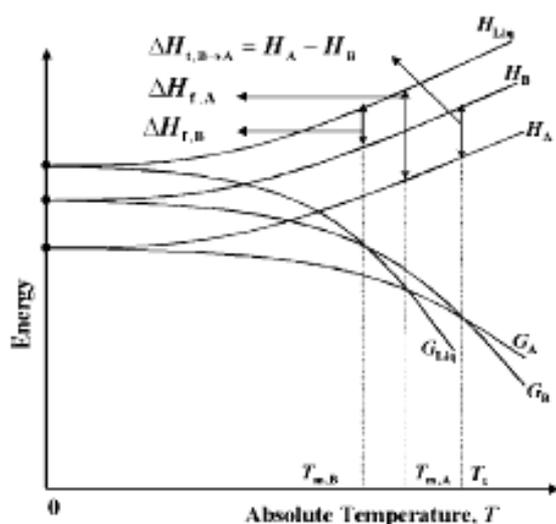


Figura 10. Diagrama de energía–temperatura para un sistema farmacéutico polimorfo monotrópico (Carstensen, 2001).

Conceptos Generales de Polimorfismo Farmacéutico

Definiciones Generales

Como se ha mostrado el fenómeno del polimorfismo es un cambio estructural esperable entre las sustancias medicamentosas, paralelo a este fenómeno, suceden dos menos conocidos para los cuales se extrapola el mismo análisis anterior, es decir lo que se conocen como pseudopolimorfismo que explica los diferentes fenómenos de solvatación de moléculas orgánicas y el amorfismo. Sobre este tema Harry Brittain en su revisión "*Polymorphism y Solvatomorphism 2005*" publicado en el *Journal of Pharmaceutical Sciences* en 2007 señala:

Es ampliamente conocido que muchas de las sustancias medicamentosas y sus compuestos orgánicos relacionados, pueden ser obtenidos en más de una forma de estado sólido cristalina,".....El término polimorfismo denota esos sistemas cristalinos en los que una sustancia puede existir en estructuras características para diferentes celdas unitarias, pero en donde cada una de las formas consiste en exactamente la misma composición elemental" (p. 707).

Si se realiza el análisis existen tres aseveraciones que se realizan en este documento, primero es ampliamente conocido que las sustancias pueden tomar diversas formas cristalinas, por lo tanto los expertos en la materia conocen de antemano esta característica de las sustancias medicamentosas y en general de los compuestos orgánicos.

En segundo lugar, se enfatiza que los compuestos que sufren este fenómeno existen en ciertas estructuras características es decir predefinidas en la naturaleza, son características porque como veremos son fijas en la naturaleza totalmente identificables y definidas hace ya tiempo por los científicos.

En tercer punto, se señala que cada una de estas unidades cristalinas presenta la misma composición elemental luego es la misma sustancia es por lo que no se está hablando de un compuesto diferente del inicio, sino exclusivamente a un cambio tridimensional entre estructuras predefinidas de la naturaleza caracterizadas perfectamente.

En el estado cristalino, las moléculas presentan un alto orden estructural dando una unidad tridimensional llamada unidad de celda o celda unitaria. La estructura total del cristal es generada por la repetición periódica de esa unidad de celda. En general, en las sustancias farmacéuticas, estas unidades están constituidas por más de una molécula.

Se definen 7 tipos fundamentales de celdas unitarias: Monoclínico, Triclínico, Tetragonal, Hexagonal, Cúbico, Romboidal, Ortorrómbico.

La unidad de celda cuando se repite en las tres dimensiones del espacio, va generando un cristal más grande hasta que se forma la estructura macroscópica de ese cristal, es decir su aspecto externo, llamado el **hábito cristalino**. Por ejemplo, los cristales pueden tener hábitos que se denominan como tabulares, laminares, prismáticos, aciculares, cúbicos, en forma de platillo, etc (Hilfiker, 2006).

Lo fundamental es que el tipo de polimorfo está definido por la unidad de celda. Por ejemplo el Paracetamol presenta fundamentalmente dos formas cristalinas:

Monoclínico: estable en condiciones de P y T ambiente.

Ortorrómico: donde las moléculas tienen otra conformación espacial dando origen a un empaque más comprimido y de mayor densidad .

Los siete sistemas cristalinos, no necesariamente tienen una posición absoluta, sino que tienen diferentes orientaciones dadas por los vectores de traslación, es así que estos siete sistemas van a dar origen a las catorce Redes de Bravais. Por cristalografía, estas catorce redes dan origen a 32 clases de simetría y a 230 grupos espaciales cristalográficos (Hilfiker, 2006).

El grupo espacial cristalográfico: es el conjunto de operaciones geométricas que describen como se repite en forma tridimensional la unidad de celda que da lugar a la estructura cristalina externa.

Las distintas estructuras cristalinas ejercen fuertes efectos sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos: volumen molar, capacidad calorífica, conductividad, densidad; viscosidad, tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal, forma del cristal y color, velocidad de disolución, entre otras. Todas estas propiedades están determinadas por la naturaleza del estado cristalino.

Conceptos Generales de Pseudopolimorfismo o Solvatomorfismo

La forma solvatada de un fármaco es una entidad sólida en la cual una molécula de un disolvente es incorporado en relación estequiométrica en el retículo

cristalino junto a las del principio activo. Así es que tenemos, solvatos, cuando se trata de un solvente de recristalización (benceno, hexano, n-propanol, etanol, acetato de etilo, entre otros.) e, hidratos, cuando se trata de moléculas de agua. Los hidratos y solvatos, por deshidratación pueden o no mantener la estructura cristalina (Brittain, Polymorphism and Solvatomorphism 2006, 2008).

El solvente, generalmente de recristalización, queda retenido dentro de la red por uniones puentes de hidrógeno o fuerzas de Van der Waals. Estos compuestos se encuentran en la literatura como pseudopolimorfos (Martin, 1969).

Conceptos Generales de Amorfismo

Los amorfos carecen de un orden cristalino. Son formas **NO** cristalinas. La ausencia de energías de red estabilizantes, causa que la energía interna molar o entalpía molar de las formas amorfas sea mayor que la del estado cristalino (Carstensen, 2001).

La ausencia de un orden, provoca que la entropía molar de las formas amorfas exceda la del estado cristalino. Por ello, tendremos una baja estabilidad y una alta reactividad, como consecuencia de una mayor energía libre de Gibbs. Los sólidos amorfos suelen ser hasta 1000 veces más solubles que las formas cristalinas (Hilfiker, 2006).

Las formas amorfas son las preferidas en la preparación de inyectables, que deben ser reconstituidas, debido a las diferencias en las velocidades de disolución.

Conceptos Generales de Polimorfismo

Sistemas enantiotrópicos

Cuando el cambio de una forma cristalina a otra es de carácter reversible, está asociado a un evento endotérmico y estamos en presencia de una relación enantiotrópica, gobernada desde el punto de vista termodinámico por las respectivas energías libres, que en las condiciones normales de presión son expresadas por la ecuación de Gibbs :

$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S, \text{ Ec. 81 para cada polimorfo.}$$

H: entalpía

S: entropía.

La temperatura de transición es muy importante, porque es la temperatura a la cual un polimorfo se transforma en otro, al estado sólido. Esto puede darse en las distintas etapas de elaboración de un producto farmacéutico, por ejemplo, por el calor recibido durante la molienda, el granulado o el almacenamiento (Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 1999).

Por lo tanto es necesario saber cuáles son las condiciones de interconversión, para lograr una fórmula estable. El polimorfo elegido para formular debe ser adecuado en cuanto a solubilidad, estabilidad y biodisponibilidad (Hilfiker, 2006).

Por otra parte es bien conocido por el experto que el uso de polimorfos con actividad termodinámica significativamente mayor que la forma estable, permite alcanzar niveles terapéuticos de drogas que, de otro modo, serían inactivas (Brittain, *Polymorphism and Solvatomorphism* 2005, 2007).

Sistemas Mono trópicos

Si el cambio de la forma cristalina se produce en una sola dirección, es decir, en forma irreversible, estamos frente a un evento exotérmico, en los termogramas se pueden observar con mucha precisión los cambios polimórficos (Carstensen, 2001).

Desde el punto de vista termodinámico, siempre el cristal pasa de una forma menos estable a una forma más estable. Desde el punto de vista farmacéutico, no siempre la forma más estable es la deseada, ya que al tener mayor estabilidad termodinámica es menos soluble, y en consecuencia será menos biodisponible (Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 1999).

Como se ha descrito las transiciones, en los sistemas enantiotrópicos son reversibles, por ello pueden ocurrir en ambos sentidos, del más estable al menos estable o viceversa, todo depende de la droga en cuestión y a que factores de temperatura está expuesta. Los métodos para producir las diferentes formas cristalinas son también conocidas por el experto en el arte, principalmente se utiliza la recristalización a partir de varios solventes, y posteriormente la evaporación del mismo. También la sublimación para los sólidos que son estables a temperaturas altas puede ser una técnica adecuada (Hilfiker, 2006).

Se han realizado numerosos estudios por ejemplo con el piroxicam pivalato por recristalización a base de tolueno, acetato de etilo, éter etílico, y etanol, aunque es común utilizar otra serie de solventes como metanol, acetonitrilo, cloroformo,

tetracloruro de carbono, entre otros, igual se pueden usar mezclas de los mismos. (Carstensen, 2001).

Existen numerosas formas para distinguir entre las varias formas polimórficas una de ellas es la difracción de rayos X, la calorimetría diferencial de barrido, los espectros infrarrojo, pero también es común utilizar otras técnicas más simples como la determinación del punto de fusión. El cambio de una forma metaestable a otra estable también puede ser explicada termodinámicamente a partir de la energía libre de Gibbs (Brittain, Polymorphism in Pharmaceutical Solids, 1999).

$$\Delta G = -RT \ln(P_{\text{metaestable}} / P_{\text{estable}}), \text{ Ec. 82}$$

Luego en el apartado 1 se describió lo que se entendía por una invención patentable en Costa Rica haciendo la clara diferencia entre una invención y un descubrimiento, además se explico según lo que establece la legislación por definición como descubrimiento o como invenciones exceptuables de patentabilidad.

En razón de esto se estudiará a continuación las características propias del polimorfismo medicamentoso para establece si en vista de la legislación vigente es una invención, una invención no patentable o un descubrimiento lo que lo haría igualmente no patentable.

Como es claramente descrito en numerosas fuentes bibliográficas primero un polimorfo es un cambio de forma de un compuesto preexiste es decir es un cambio de forma espacial de distribución de átomos, esto a primera luz podría hacer que

un polimorfo no se considerara una invención de ningún tipo ya que uno de los requisitos de la definición de invención del artículo 1 de la Ley 6867 es que sea nuevo, ahora en el sentido de que novedad restringido al estado de la técnica, es decir las limitaciones que estipula el artículo 2 de la Ley 6867, entonces en una primera conclusión se podría decir que todos aquellos polimorfos que caigan dentro los límites del estado del arte es decir que sus características fundamentales fisicoquímicas cualquiera que estas sean hayan sido divulgadas o accesibles al público antes de la presentación de la solicitud serian no novedosas, por lo que ya en este punto ese grupo de polimorfos se consideraría un descubrimiento, estas características fisicoquímicas podrían ser: el punto de fusión, la velocidad de disolución, la densidad, el volumen molar, entre otra serie de características conocidas del experto que delimitan las dimensiones del polimorfo.

Luego, existe otra característica muy importante para determinar si un objeto o procedimiento es inventivo o es un descubrimiento y se refiere al hecho de que el descubrimiento se refiere al acto de encontrar o sea una acción deductiva y la invención al acto de crear o sea una acción inductiva, aunque una forma polimórfica no se haya definido físicamente en el arte previo esto no señala que el mismo no existiera, ahora por otra lado la nomenclatura de los polimorfos esta poco desarrollada y es arbitraria, es decir pretender señalar que un polimorfo es parte del arte previo solo por su nombre es decir forma I, forma II, es ilógico a la luz del experto es por esto que son sus características fisicoquímicas las que lo definirán en su identidad como tal (Bernstein, 2006).

Para poder considerar que existe creación se puede suponer que existen dos tipos de creación la primera la creación in situ es decir a partir de los elementos creados compuestos o productos no preexistentes, en este caso caerían nuevas moléculas, o sales desconocidas, y no podría entrar el polimorfismo por que partimos del hecho de que este es una molécula que ya existe en la naturaleza, o por otra parte, una creación derivada es decir aquellas modificaciones de algo preexistente que generarían un nuevo objeto con características desconocidas o novedosas tales y que no fueran anteriormente explicadas, esta segunda forma de creación podría englobar al polimorfismo.

Pero como conoce el experto que las moléculas pueden tener varias formas cristalinas de previo y las cuales están perfectamente establecidas como lo son los 7 sistemas cristalinos o las redes de Bravais, no implicaría un acto creador, ya que a partir de su caracterización se deduce a cuál sistema cristalino pertenece, análogamente no existiría creación si se convierte el agua en sólido cualquiera de sus siete formas cristalinas una de las cuales sería el hielo común ya que es algo propio de la naturaleza del agua totalmente esperable por las ecuaciones de Estado por ejemplo Clapeyron y descrito por la regla de las fases. Ciertamente un polimorfo podría caer dentro de la categoría de invención derivada si se pudiera conseguir una estructura cristalina fuera de los 7 sistemas cristalinos conocidos, ya que implicaría la creación de una disposición espacial diferente a la naturaleza.

Debido a esto el segundo grupo de polimorfos es decir aquellos que por alguna razón no están en el arte previo y los del primer grupo aquellos descritos en

el arte previo son afectados por el hecho de que no implican un acto creativo o inductivo sino es simplemente un acto de hallazgo o deductivo lo que muchas veces incluye un acto experimental.

Ahora no obstante, no se debe dejar el análisis en este punto a pesar de que suficientemente se ha demostrado que un polimorfo no podría catalogarse como invención existen otros puntos que igualmente llevan a la misma conclusión. En primer lugar si analiza la Regla de las Fases se encuentra que al hacer el diagrama de fases por ejemplo en el caso del azufre, lo cual es análogo a lo que sucede en moléculas orgánicas que los grados de libertad definen el número de fases que podrían coexistir bajo ciertas condiciones, esta es la forma más sencilla de demostrar que al ocurrir un cambio de fase no existen nuevas especies químicamente independientes, es decir mediante la Regla de las Fases se puede determinar el número de componentes y el número de fases, y basándose en esto se da cuenta que los diagramas de fases de un sistema polimórfico muestran la existencia de únicamente de un componente lo que indica que no hay nuevas sustancias que se generan, lo que demuestra que un polimorfo no es nuevo ya que proviene la sustancia preexistente y no es una nueva entidad química independiente lo que señala que es un descubrimiento (Brittain, Polymorphism and Solvatomorphism 2006, 2008).

Otra forma de demostrar el punto anterior es mediante la ecuación 37 que relaciona los efectos entrópicos y entálpicos para un cambio de fase, en caso de que ocurriera una reacción química es decir que se generaran nuevos

componentes la entalpia tendría un valor variable, pero esto no es así en las transiciones polimórficas, la entalpia es constante y la entropía si varia en la transformación de diversas formas polimórficas como es lo lógico pensar en las transiciones de primer orden propias de los cambios de fase como la del liquido a vapor , o de sólido a liquido ya que son de la misma naturaleza que las transiciones polimórficas, esto no ocurre en los fenómenos de transformación de materia es decir reacciones químicas en donde se generan nuevos compuestos por lo que esto vuelve a confirmar el hecho de que la materia preexiste no sufre modificaciones de tipo químico (Bernstein, 2006).

Volviendo a la legislación existente el artículo 1 de la Ley 6867 inciso d, señala que:

La yuxtaposición de invenciones conocidas o mezclas de productos conocidos, su variación de forma o uso, dimensiones o materiales, salvo que se trate de una combinación o fusión tal que no puedan funcionar separadamente o que las cualidades o funciones características de ellas sean modificadas para obtener un resultado industrial no obvio para un técnico en la materia (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983, p.1).

Esto indica que el polimorfismo seria incluso definido por la misma legislación como descubrimiento ya que cumple además de las características antes mencionadas es decir no es nuevo, podría ser no novedoso y no implica un acto creador, ya que al ser preexistente seria una variación de forma como evidentemente y por definición es un polimorfo que la variación de forma de su

estructura cristalina, de uso en caso de que se le encontraran nuevas propiedades medicamentosas, de dimensiones caso de que se refirieran a sus propiedades fisicoquímicas o a un cambio en el hábito cristalino, o materiales en caso de que se refirieran a un cambio de formulación .

Por lo que por ejemplo sería obvio para el experto que si es un polimorfo de un compuesto medicamentosa ya descrito tendría que ser una disposición cristalina correspondiente a los 7 sistemas cristalino básicos o a una de las configuraciones de las redes de Bravais, por lo tanto no ocurriría un efecto inesperado, por otra el cambio de sus propiedades fisicoquímicas serían perfectamente esperadas, predecibles y calculables a partir de los programas de computación comunes al experto utilizando las ecuaciones termodinámicas correspondientes a cada caso.

Un cambio en la forma física de las sustancias no supone un cambio alguno del compuesto en sí, ya que en esencia es el mismo compuesto El régimen de patentes es por su naturaleza de aplicación restrictiva. Ello presupone que solo nuevas creaciones que cumplan los requisitos establecidos pueden ser objeto de privilegio de protección de patentes de invención. Si se generaliza la tesis por cuya virtud cualquier modificación de una molécula conocida que no suponga aporte técnico es patentable se estaría premiando a quien simplemente modifica de manera inocua y obvia una invención, en perjuicio de quien dedica esfuerzos y recursos al desarrollo de la molécula inicial (Piatti, 2007).

El hecho de generar protecciones indebidas a materia no patentable podría generar problemas de acceso a ciertos medicamentos ya que ampliaría de forma

artificial el plazo de vigencia de una patente de invención, generando derechos exclusivos más allá de lo que establece la normativa nacional e internacional refrendada por el país pudiéndose generar un serio efecto en el derecho de acceso a la salud de la población en general.

Como conclusión podemos indicar que las pruebas científicas objetivas demuestran la naturaleza de descubrimiento de un estado polimórfico diferente de una sustancia medicamentosa, no obstante el análisis de la normativa vigente ratifican por definición que el polimorfismo de medicamentos no podría referirse a una invención y que por el contrario es un descubrimiento ya que cumple con todos los requisitos del mismo. Si el mismo no ostenta la misma fecha de prioridad que la molécula original.

Relaciones entre Polimorfismo Farmacéutico y Patentes Invención

Relaciones Socioeconómicas Generales

En las diferentes legislaciones se han seguido criterios muy disimiles para tratar el tema del polimorfismo de moléculas farmacéuticas, por ejemplo en muchos países sobre todo de derecho latino se han definido como descubrimientos por lo tanto quedan excluidos de patentabilidad, ajustándose al artículo 27 del ADPIC, no obstante ha surgido la polémica como hemos referido en muchos casos debido a que los países de tradición anglosajona del derecho aceptan los descubrimientos y las invenciones como objetos patentables lo cual implica que no existiría en principio diferencia al patentar un polimorfo al respecto de cualquier otro tipo de molécula farmacéutica siempre y cuando cumpliesen los requisitos de

patentabilidad expresados en las legislaciones de cada país (Cabanellas de las Cuevas, 2004).

Uno de los principales países con tradición de proteger vía patente los polimorfos de moléculas farmacéuticas y por tanto de crear doctrina y jurisprudencia propia al respecto son los Estados Unidos de América, no obstante como también ha sido referido ha surgido en los últimos años un reclamo de la Corte Suprema de Justicia de los Estados Unidos, de un mayor grado exigencia y rigurosidad de los requisitos de patentabilidad debido a la laxitud al momento de revisar las cortes y las oficinas de patentes las solicitudes de patentes, o los reclamos de patentabilidad ya sean nulidades o infracciones que se plantean por los titulares o los afectados en temas de patentabilidad, tal y como se resalta del texto de la sentencia 04-1350 del 30 de abril de 2007 donde se analizó el caso de KSR International Co Vs Teleflex Inc et al el cual revocó el caso de corte de distrito donde se implicaba KSR como infractor de la patente de Teleflex (Estados Unidos, Corte Suprema de Justicia, 2007b)

Escribe Lerma de la Universidad Peruana Cayetano Heredia en su artículo Patentabilidad de los Compuestos Polimórficos publicado en el 2007, señala que los principales argumentos para no conceder patentes de moléculas polimórficas farmacéuticas son los siguientes:

1. Que un nuevo polimorfo no constituye más que una nueva forma alternativa que se crea a través de procesos naturales y que, por lo tanto, no implica ninguna actividad inventiva del hombre

2. Que los polimorfos constituyen elementos cuyas características sustanciales pueden ser totalmente predichas a través del uso de reglas y metodologías conocidas en el estado del arte.
3. Que las características técnicas mejoradas que presentan algunos polimorfos se deben a la propia configuración intrínseca del polimorfo.
4. Que los procesos de cristalización y recristalización usados en la obtención de polimorfos son comunes y, por lo tanto, obvios para una persona normalmente versada en la técnica.

En el caso de que las oficinas acepten la patentabilidad de compuestos polimórficos, debemos para un análisis objetivo separar al menos en dos tipos a estas jurisdicciones aquellas en las que no existe diferencia entre patentar descubrimientos o invenciones que definiremos como de tipo 1 y aquellas en que se establece esta diferencia siendo patentables solo en esta caso las invenciones que definiremos como tipo 2, sobre esta clasificación también podemos diferenciar aquellas jurisdicciones que consideran a los polimorfos de moléculas farmacéuticas como invenciones y aquellas como que los definen como descubrimientos, siendo importante para estudios las jurisdicciones de tipo 2 donde esta diferencia fundamental sería el criterio más importante para dar o no protección a las moléculas polimórficas farmacéuticas. A continuación el siguiente esquema mostrará lo descrito en el párrafo anterior.

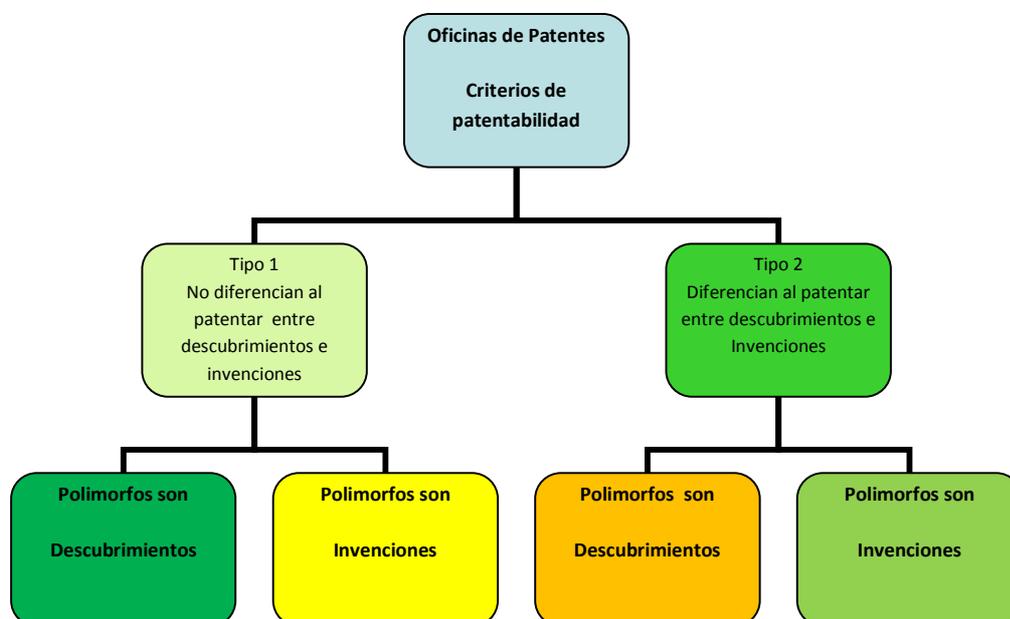


Figura 11. Esquema sobre la clasificación de los criterios de patentabilidad de las moléculas polimórficas farmacéuticas.

La persona experta en patentes farmacéuticas argentina Susana Piatti escribe sobre el polimorfismo de moléculas farmacéuticas lo siguiente:

El polimorfismo se caracteriza por la habilidad que poseen las sustancias en estado sólido de existir en dos o más fases cristalinas, que poseen un ordenamiento o conformación diferente, de los átomos que forman la molécula, en su red cristalina (estructura interna) y esto puede producir un profundo efecto en las propiedades del producto cristalino final. Los polimorfos de una sustancia farmacológicamente activa pueden tener diferentes propiedades físicas y químicas como: punto de fusión, reactividad química, solubilidad aparente, velocidad de disolución, propiedades ópticas y eléctricas, densidad y presión de vapor. Estas propiedades pueden

impactar directamente en el comportamiento de la droga como fármaco, en especial en la biodisponibilidad, solubilidad y estabilidad (Brittain, *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, 1999).

En un artículo publicado en *Pharmaceutical Sciences*, se considera que el desarrollo de una nueva forma cristalina es un paso obvio, carente de mérito inventivo en la actividad farmacéutica. Se trata de un paso necesario en cualquier proceso de formulación de un producto, desprovisto de carácter inventivo. En los últimos años han sido patentados en Estados Unidos y Europa gran número de “nuevas” formas cristalinas, logrando las empresas a través de ellas, tal como ocurre con los isómeros, extender la vida útil de las patentes originales. No obstante, también se han multiplicado los litigios en los que se solicita la nulidad de estas patentes, por considerarse que las “nuevas” formas cristalinas se encuentran anticipadas en las patentes originales o bien que no demuestran actividad inventiva (2007, ¶ 5).

Piatti reitera el hecho en su artículo de que los polimorfos carecen de nivel inventivo debido a la obviedad y la falta de mérito inventivo, ya que se manejan en procesos comunes para el experto, estos serían los criterios para sustentar un modelo donde los polimorfos de moléculas farmacéuticas son considerados descubrimientos.

Un ejemplo de un país que en su legislación establece al polimorfismo como un descubrimiento es la India donde se expresa: “*La Ley de Patentes de India*

explicita que “los polimorfos deberán ser considerados como la misma sustancia, a menos que ellos difieran significativamente en sus propiedades con respecto a la eficacia” [como droga]” (Piatti, 2007, ¶ 6).

El hecho de generar derechos monopolícos exclusivos sobre los productos, esta legítimado como una forma de obtener un bien superior, el cuál sería contar con productos y procedimientos innovadores, es decir su fín último es estimular la innovación. Las empresas farmacéuticas al generar ampliaciones de la protección de estos derechos, en ocasiones de forma casi indefinida, impiden poder caracterizar de forma clara lo que se considera en economía como mercado relevante, al no poder demostrarse de forma práctica una de las características de este tipo de mercados como lo es, el poder sustancial, ya que la legislación especial en la materia autoriza la existencia de monopolios, ya al ser un asunto de salud, no es posible utilizar técnicas comunes como el test del 5% , para demostrar primero el mercado relevante y segundo las prácticas de tipo anticompetitivo, al implantarse virtualmente un monopolio vertical hacia el consumidor (Dubra s.f.; Figari, Gómez y Zuñiga, 2005).

A continuación se analizarán casos de legislaciones de tipo 1 que no hacen una distinción entre descubrimiento e invenciones al momento de otorgar una patente.

El Caso del Clorhidrato de Ranitidina

La ranitidina es una molécula comercializada bajo la marca Zantac®, es una base débil que forma sales solubles en agua con ácidos fuertes como el ácido

clorhídrico, su nombre IUPAC es: (E)-N-(2-((5-((dimetilaminometil) furano-2-il)metiltio) etil)-N'-metil-2-nitroetano-1,1-diamina, su número de CAS es 66357-35-5. La ranitidina fue resultado de un proceso de diseño racional de drogas usando lo que resultaría en un modelo denominado histamina H₂-receptor, con relaciones cuantitativas estructurales de actividad (QSAR). Glaxo refinó el modelo luego reemplazando el anillo imidazol de la cimetidina con un anillo furanil con un nitrógeno conteniendo sustituto, finalizando en la ranitidina, su mecanismo de acción, es el de inhibir los receptores H₂ principalmente en la pared estomacal lo que reduce la liberación de hidronios al lumen estomacal y por tanto se evita o reducen problemas debido a la hiperacidez como la gastritis, úlcera péptica entre otros, la molécula fue desarrollada en la década de 1970 por Allen and Harburys Ltd del grupo Glaxo hoy Glaxo Smithkline (Bernstein, 2006). En 1977 David Collin químico de la empresa sintetizó la sal Clorhidrato de Ranitidina. y un mes después Glaxo presentó su solicitud de patente en Estados Unidos de América. Que resultó en la patente US Patent No. 4,128,658 el ejemplo 32 de la descripción señala el procedimiento para sintetizar el Clorhidrato de ranitidina.

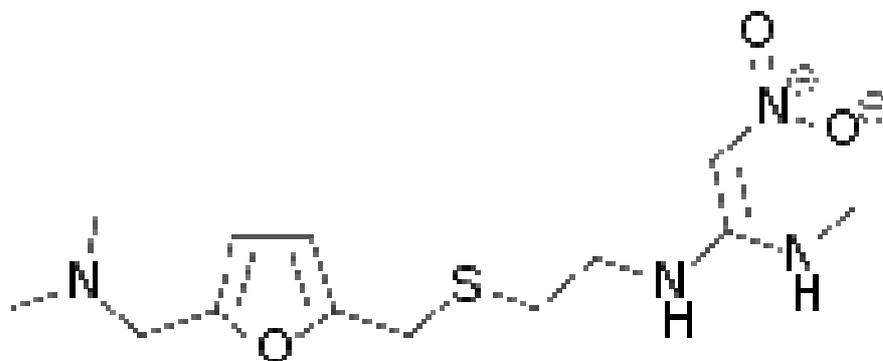


Figura 12. Estructura química de la ranitidina (Price, Clitherow, y Bradshaw, 1978).

La ranitidina se introdujo en 1981 y fue la prescripción más expendida del mundo, en 1988. Durante el escalamiento en la planta piloto de Glaxo realizó dos procesos diferentes denominados 3A y 3B en estos procesos se encontró un producto que presentaba un espectro de difracción de rayos X diferente, por lo que se concluyó la existencia de un nuevo polimorfo denominado forma 2 esto sucedió el 12 de abril de 1980 y a la forma del ejemplo 32 se le denominó Forma 1, En octubre de 1981 Glaxo solicitó una patente para la forma 2 de la ranitidina Clorhidrato, la cual fue otorgada en junio de 1985 mediante la patente número US Patent No. 4,521,431.

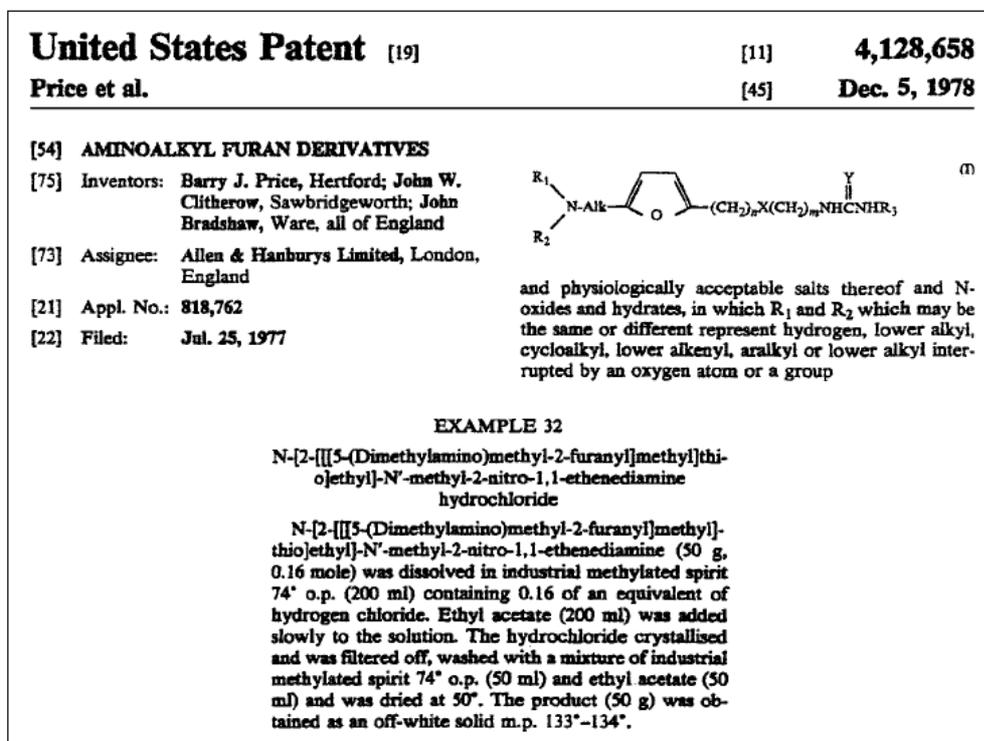


Figura 13. Ejemplo 32 de la US Patent No. 4,128,658 clorhidrato ranitidina (Price, Clitherow, y Bradshaw, 1978).

En las reivindicaciones y el resumen se declara:

El resumen de la solicitud de la nueva patente de la sal de Ranitidina señala Una novedosa forma de clorhidrato de ranitidina, designado como forma 2, que posee mejores características de filtración y secado, el mismo fue caracterizado por espectro de infrarrojo y por difracción de rayos X. (Crookes, 1985, p. 1)

Según los personeros de la empresa estas cualidades hacían que los cristales tomaran en la forma 2 formas de aguja y no la forma de plato que toman los polimorfos tipo 1

Para el año 1995 dos firmas se preparan para la expiración de la patente de la forma 1 basándose en la Waxman-Hatch Law, estas empresas eran Novopharm Ltd, esta empresa realizó en 1991 el procedimiento del ejemplo 32 de la patente US Patent No. 4,128,658, para sintetizar la forma 1 del clorhidrato de ranitidina y hace el trámite ante la FDA, luego es autorizado para comercializar la forma 2 del clorhidrato de ranitidina obtenido con el procedimiento del ejemplo 32 ya que no se obtuvo la forma 1 como aducía Glaxo, Novopharma notifico a Glaxo en 1995 que su patente era invalida o nula según lo establece Waxman-Hatch Law y al mismo tiempo Glaxo acusa a Novopharm de infringir la patente US Patent No. 4,521,431. Novopharm acepta la infracción pero aduce que la patente es nula debido a que el ejemplo 32 de la patente US Patent No. 4,128,658, establecía de forma inherente anticipada la existencia de la forma 2 del clorhidrato de ranitidina por lo que esto invalidaba la misma.

Glaxo argumento inter alia que la síntesis se contamina con cristales de la forma 2 que fueron sembrados en la síntesis de la forma 1, posteriormente Novopharm hizo un nuevo trámite de ANDA donde encontraba una formulación estable del polimorfo 1 la cual fue aprobada en 1994, no obstante Glaxo, demando nuevamente la infracción de su patente US Patent No. 4,521,431 aduciendo que la formulación contenía las dos formas polimórficas, no

obstante Novopharm aseguraba que la formulación de ellos era 99% pura en el polimorfo 1 con impurezas que podrían incluir el polimorfo 2 (Bernstein, 2006; Food and Drug Administration CDER, F. F, 2007),

La Corte rechazó la demanda de Glaxo ya que demostró Novopharm que en su producto no existían cantidades detectables del polimorfo 2 y por tanto Glaxo no dio pruebas en donde esta formulación contuviera los productos de la forma 2. En otros países se presentó misma patente pero no fue otorgada por falta de novedad o nivel inventivo por ejemplo La patente del polimorfo (Forma 2) fue rechazada en el Reino Unido y otros países sobre la base que el polimorfo era inevitablemente obtenido si se utilizaba el procedimiento revelado en la patente original (Bernstein, 2006).

Es importante analizar en este caso como el hecho de no poder sintetizar al momento de registrar la revisión de la solicitud de las patentes todas las formas posibles de los compuestos hace por imposibilidad material comprobar que por un procedimiento citado no se pueda llegar a las diferentes solicitudes, por lo que en caso de la solicitud de aprobación de moléculas en donde se incluyan polimorfos debe constatar la necesidad de pruebas de pureza y de difracción de rayos X o DSC, que permitan al experto demostrar lo que se conoce como la doctrina de la anticipación inherente.

Es decir que al realizar un procedimiento de síntesis no existieran de forma inherente todas las formas polimórficas, esto como se ha visto es imposible para el caso de los polimorfos ya que desde su generación se da por hecho la

existencia de las diferentes conformaciones cristalina por lo que para el caso de moléculas farmacéuticas polimórficas se debería aplicar el criterio de anticipación inherente salvo prueba en contrario que debería aportar el solicitante, si a esto se suma el hecho de que las diferentes formas son parte del espectro cristalino básico se concluye que no puede ser una invención sino un descubrimiento.

Este caso demuestra la necesidad de probar la sí o no coexistencia de previo en la solicitud original de la molécula de las diferentes formas polimórficas, su porcentaje de abundancia y su naturaleza ya sea monotrópica o enantiotrópica.

El Caso del Clorhidrato de Paroxetina

La paroxetina es una base débil que forma sales solubles con ácidos fuertes como el ácido clorhídrico, La paroxetina es un fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), con propiedades antidepresivas. La compañía farmacéutica Glaxo SmithKline lo lanzó al mercado en 1992 y, desde entonces, es uno de los antidepresivos más prescritos del mercado debido a su aparente eficacia en el tratamiento de la depresión como de un espectro de trastornos de la ansiedad como los ataques de pánico o determinadas fobias. Su marca comercial es el Paxil, su nombre IUPAC es (3S-trans)-3-((1,3-Benzodioxol-5-iloxi)metil)- 4-(4-fluorofenil)-piperidina, y su número de CAS es 61869-08-7. La sal de Maleato de Paroxetina en su forma anhidra fue sintetizada en el año de de 1970 por el laboratorio Danés Ferrosan que luego llegó a un acuerdo Bechman que lo patentó en Estados Unidos con el número US-A-4007-196 esta compañía que luego fue absorbida por Glaxo Smithkline en 1980. Posteriormente en el proceso de

escalado del clorhidrato de paroxetina apareció por serendipía una nueva forma cristalina del clorhidrato de paroxetina denominada hemihidrato. Una serendipia es un descubrimiento científico afortunado e inesperado que se ha realizado accidentalmente (Tampa Diez del Corral, Bosch Llado, Molins Grau, y Onrubia Miguel, 2000).

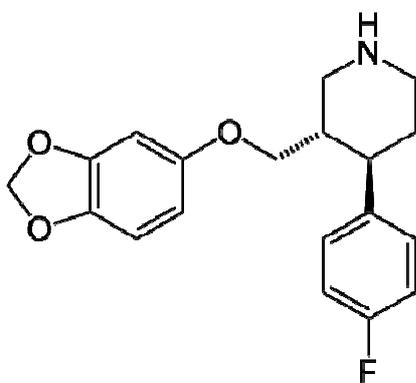


Figura 14. Estructura química de la paroxetina (Christensen, Squires, y Felt, 1978).

En diciembre de 1992, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el fármaco Paxil (clorhidrato de paroxetina) para el tratamiento de la depresión y otros trastornos asociados. En el momento de la aprobación, la patente original de la paroxetina (4 007 196) había expirado. GlaxoSmithKline (GSK) registró en la FDA una patente del clorhidrato de paroxetina hemihidrato (US patent No. 4 721 723) en la forma aprobada por la FDA y comercializada por GSK (Tellekson, Richardson, Lee, 2005).

El 31 de marzo de 1998, Apotex Corporation presentó en la FDA una solicitud de registro para el clorhidrato de paroxetina anhidro, una variante de la

molécula de clorhidrato de paroxetina. Apotex certificó, como exigían las normas de procedimiento de la FDA, que no infringía la entonces única patente de GSK registrada en la FDA. GSK presentó una acusación por infracción de patente contra Apotex, que dio lugar automáticamente a una suspensión de 30 meses del proceso de registro tras la aprobación por la FDA de la versión genérica, pues se suponía que la versión de Apotex contenía también el hemihidrato patentado (Tellekson, Richardson, y Lee, 2005).

Posteriormente, GSK registró en la FDA otras nueve patentes del producto, incluidas patentes de nuevos usos, diferentes formas de clorhidrato de paroxetina y la formulación comercial de GSK, y presentó otras cuatro acusaciones por infracción. Esas demandas dieron lugar a cinco suspensiones superpuestas de 30 meses, que impidieron a la FDA aprobar la solicitud de Apotex durante más de 65 meses. En sólo un año del segundo aplazamiento, GSK obtuvo más de US\$ 1000 millones por las ventas netas de Paxil (Barnes, Wood-Kaczmar, Curzons, Lynch, Richardson, y Buxto, 1988; Bernstein, 2006).

El 4 de marzo de 2003, un juez federal del Tribunal de Distrito de los Estados Unidos del Distrito Norte de Illinois dictaminó que, si bien la patente de GSK de clorhidrato de paroxetina hemihidrato (4 721 723) era válida, no había sido violada por el producto de Apotex. Aunque consideraba probable que el producto de Apotex contuviese una parte de hemihidrato, el juez falló que GSK no había demostrado que el hemihidrato estuviera presente en cantidades suficientes para justificar su acusación de infracción, de manera que el producto de Apotex

quedaba fuera del alcance de la patente. GSK recurrió contra la decisión. (Tellekson, Richardson, y Lee, 2005)

El último aplazamiento de 30 meses de la aprobación de la FDA expiró el 19 de septiembre de 2003. Posteriormente, Apotex, que gozaba de protección en virtud de la sentencia del tribunal de distrito, empezó a comercializar a un precio más barato su genérico de clorhidrato de paroxetina; eso ocurría en septiembre de 2003, cinco años y medio después de presentar su solicitud de registro en la FDA. En 2004 y 2005 tuvieron lugar nuevos litigios como consecuencia del recurso interpuesto. Finalmente, el tribunal de apelación revocó la decisión del tribunal de distrito en todos sus aspectos: el producto de Apotex quedaba abarcado por la patente de GSK, pero, la patente no era válida, debido a la serendipia al momento de obtenerlo (Bernstein, 2006; Estados Unidos, Food and Drug Administration CDER, F. F, 2007).

Bernstein hace un análisis de las razones legales de la determinación de la ausencia de infracción por parte de Apotex así como señala los principales hechos por los cuales la corte de apelaciones revoca la decisión de la corte distrito al respecto comenta:

Una conversión del anhídrido al hemidrato puede ocurrir fácilmente si la instalación esta previamente sembrada con el anhídrido, cuyo anhídrido está expuesto al aire, en una planta de clorhidrato de paroxetina se encuentra sembrada, la forma anhidra es manufactura cuando es expuesta al aire no deshumidificado, antes de que haya abandonado la planta. La evidencia es

suficiente para soportar que el clorhidrato de paroxetina se producen pequeñas cantidades de la forma hemihidratada, a partir del proceso de manufactura de la forma anhidra.

Si la reivindicación 1 es válida y es infringida por la simple existencia de un cristal de la forma hemihidratada o por una mínima cantidad detectable del mismo. Apotex tenía una defensa completa y justa sobre Smithkline sobre las causas de la infracción.

La razón por la cual se alega la excusa de la infracción a Apotex, en este caso, es que la empresa no robo ni una pequeña parte de hemihidrato de Smithkline, ya que el hemihidrato se convirtió por un proceso meramente natural y se presenta en una pequeña cantidad del total de la paroxetina, por lo cual no se producía una ventaja evidente o significativa, por otra parte la paroxetina solo representa el 10% del total de la formulación por lo que igualmente no es significativo la presencia del hemihidrato en forma de trazas. Además la inclusión del hemihidrato fue involuntaria, por lo tanto no fue introducido intencionalmente sino se generó espontáneamente.

En conclusión la corte suprema revierte la sentencia dictaminada por la corte de distrito, en la que señala que la protección de las reivindicaciones protegía cualquier cantidad del clorhidrato de paroxetina sin ninguna limitación. Afirma que la infracción de Apotex se debió a la amplitud de de la sentencia que indicó la Corte de Distrito (Bernstein, 2006).

Sin lugar a dudas se concluyó, que la Corte dispuso basado en los hechos en disputa, que los estudios clínicos de Smithkline correspondían a una divulgación pública bajo la sección 102(b) del U.S. Code, por lo tanto la reivindicación 1 es inválida y por tanto Apotex no infringió la reivindicación 1 de la patente 723 (Bernstein, 2006).

Es importante de este caso rescatar varias conclusiones importantes en primer lugar el concepto de serendipia que se da al momento de obtener los polimorfos, lo que confirma el hecho de que se deben interpretar bajo la doctrina de descubrimiento. En otro punto se demuestra que un producto como la paroxetina sintetizado desde 1970 amplió su protección hasta el año 2006 o sea 36 años debido a que se utilizaron los polimorfos como estrategia no solo de impedir el registro de genéricos como en el caso de Apotex , sino para ampliar deliberadamente y de forma abusiva el tiempo de protección más allá de los 20 años que establece la Ronda de Uruguay, a pesar de no haber mediado mérito inventivo, se utilizó el patentamiento de nuevas composiciones y polimorfos con el fin de aumentar la litigiosidad y a la vez como forma de bloqueo deliberado de la innovación.

Debido a lo complejo del tema las cortes toman años para resolver el caso lo genera problemas de acceso a medicamentos genéricos debido a la ampliación de los derechos exclusivos de la patentes. Claramente no se encuentra ninguna ventaja técnica que pudiera aplicársele a los hemihidratos de paroxetina que permitieran genera un nivel inventivo. El hecho de dar una protección una

conformación tridimensional no es propio de la materia de patentes y más bien sería parte de otras categorías de la propiedad intelectual, finalmente la Corte de Estados Unidos invalidó la reivindicación 1 del Clorhidrato de Paroxetina hemihidrato ya que admitió como información de dominio público los ensayos clínicos lo que hace que los mismos sean pruebas para rebatir la novedad de una solicitud de patente.

Este juicio tuvo varias implicaciones entre ellas definió de manera teórica y práctica los términos anhídrido y hemihidrato, determinó la forma eficaz de identificar los anhídratos y hemihidratos, así la estabilidad referida entre ambas formas, se analizó el hecho de la siembra de cristales de una forma cristalina de forma casual o intencional,

Otros argumentos que invalidaron la patente son:

Un compuesto sintético, creado por humanos en un laboratorio, nunca antes existente en la naturaleza, no puede ser nunca capaz de autoreproducirse por medio de un proceso natural. El hecho de autoreproducirse en la naturaleza, trae consigo implícito el concepto de una infracción inevitable, el fallo que se señala sobre la patente es que esa materia es de dominio público, y la que la materia sujeta a reivindicación no es patentable (Bernstein, 2006).

.El hecho de poder reproducirse por un proceso natural, lo reivindicado, siendo por medio de una estructura inorgánica o por una forma de vida, *ipso facto* no es elegible para ser materia protegida por patente de invención, según la sección 101 del U.S Code. En pocas palabras cuando las reivindicaciones de una

patente enmarcan de forma amplia y clara, productos, que ocurren por medio de procesos naturales, la materia cubierta por estas reivindicaciones, no es protegible según lo establece la sección 101, del U.S. Code y por tanto es inválida (Bernstein, 2006).

Se establece en la doctrina el concepto infracción inevitable, en donde el infractor actual de buena fe y es por la misma naturaleza de la invención o descubrimiento que solapa con un invento o descubrimiento ya protegido.

Además se señala que un compuesto inexistente creado por el ser humano en el laboratorio debería no poder sufrir cambios por sí mismo en la naturaleza sin la intervención del hombre, por lo que si los sufren son materia que es perteneciente a la naturaleza como tal y no sería patentable, por otra parte el fracaso de una patente o su invalidez automáticamente hace que la materia sea convertida al dominio público, finalmente un producto que reproduce un proceso natural de una estructura inorgánica o de una forma de vida es *ipso facto* impatentable. Por tanto en este fallo definen a los polimorfos en este caso los de Clorhidrato de Paroxetina hemihidrato como un descubrimiento y además como una sustancia propia de la naturaleza por lo que no gozaría de protección por medio de patentes de invención.

Capítulo 3

METODOLOGÍA

Se describe en el presente apartado, en primer lugar lo relacionado, con la modalidad del trabajo de investigación, y el enfoque metodológico, posteriormente se indica el tipo de participantes en el estudio y la metodología para su selección, más adelante se encuentran las técnicas por las cuáles se obtuvo la información y la descripción de los instrumentos utilizados para este cometido, finalmente se describen los procedimientos de recolección de información y la forma en que dicha información fue procesada y por último se indica la metodología que se utilizó para analizar la información recolectada.

Modalidad del Trabajo Final de Graduación

El trabajo de investigación presentó la modalidad de Diagnóstico de un Problema. En este estudio se pretendió diagnosticar cuales son los criterios fundamentales que relacionan el fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y se analizaron con respecto a las posibles afectaciones a nivel socioeconómico en Costa Rica describiendo la situación en el momento del problema.

Enfoque Metodológico

La presente investigación se enmarcó en el estudio cualitativo. La definición de estudio cualitativo fue expresada de la siguiente forma, según Grinell (1997) citado en Hernandez Sampieri, Fernández Collado, y Baptista Lucio.

El enfoque cualitativo, a veces referido como investigación naturalista fenomenológica, interpretativa, o etnográfica, es una especie de paraguas en el cual se incluye una variedad de concepciones, visiones, técnicas, y estudios no cuantitativos (2008; p.537).

Este estudio exploró y describió el estado en el momento de la investigación en Costa Rica de los principales criterios que relacionan al polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención con afectaciones socioeconómicas, debido a que en Costa Rica, ambas temáticas empezaron a tomar matices más importantes y no se han realizado en Latinoamérica estudios similares ya que es una temática muy técnica y de difícil análisis.

Entre las características que hacen que este estudio de enfoque cualitativo sea, además, exploratorio y descriptivo se encuentran:

El estudio se utilizó para descubrir y refinar preguntas de investigación. Además, en lugar de iniciar con un punto de vista particular, buscó, analizar el mundo empírico, para confirmar si estos criterios eran compartidos por otros grupos de personas expertas, el investigador comenzó examinando el mundo social y en este proceso definió una serie de criterios coherentes. Además, el investigador preguntó cuestiones generales y abiertas, se recabaron datos expresados a lo largo del lenguaje escrito, verbal y no verbal, los cuales los describieron y analizaron y se convirtieron en conceptos o temas relacionables.

Este enfoque se basó en la recolección de datos no estandarizados, y no se efectuó una medición numérica, por tanto no involucró un análisis estadístico.

La recolección de los datos consistió en obtener las perspectivas y puntos de vista de los participantes (Hernandez Sampieri, Fernández Collado y Baptista Lucio, 2008).

Finalmente, el diseño cualitativo de esta investigación se pudo considerar como un diseño de diagnóstico, ya que la literatura especializada señala: *“El primer paso del diagnóstico es hacer un análisis global, la historia, la situación actual, y el potencial del área de trabajo, por medio del estudio y análisis de fuentes primarias y secundarias: libros, estadísticas, monografías, planes de desarrollo, personas”* (Doorman, 1991, p. 45)

Posteriormente, el diagnóstico concluyó en un panorama general y actualizado del fenómeno en estudio, para establecer las características del entorno, mediante el análisis de la información recolectada de las fuentes de información (Doorman, 1991).

El estudio fue exploratorio ya que nunca se realizó en el pasado un estudio de esta temática en Costa Rica, y diagnóstico debido a que pretendió establecer los criterios de grupos de personas expertas en Costa Rica e interrelacionar estos criterios con sus posibles efectos socioeconómicos.

Participantes y su Selección

Participantes

Los participantes de la presente investigación se agruparon en tres diferentes grupos. El primero fue los profesionales farmacéuticos incorporados con conocimientos básicos de polimorfismo farmacéutico y propiedad intelectual

seleccionados arbitrariamente según los criterios de inclusión. El segundo grupo fue los profesionales farmacéuticos peritos en patentes de invención, y el tercer grupo y final estuvo compuesto por profesionales funcionarios del Departamento de Patentes de Invención del Registro Nacional de la Propiedad, que poseyeran conocimientos básicos de química y conocieran el fenómeno del polimorfismo farmacéutico. Cada grupo fue seleccionado siguiendo las características arbitrarias asignadas por el investigador.

Por último, debido a su experiencia personal y profesional fueron capaces de cumplir de forma individual o grupal, con el fin de brindar mayor información al investigador y con esto se establecieron una relación entre los principales conceptos vertidos en la literatura y los conceptos autóctonos que se han generado de la realidad costarricense.

Selección de Participantes

Según el estudio que se realizó, la muestra de los participantes de todos los grupos a pesar de ser distintos niveles de experiencia, pudo considerarse una muestra homogénea. Por definición una muestra homogénea es diferente a una muestra diversa, ya que las unidades a seleccionar poseen un mismo perfil o características similares. Su propósito es centrarse en el tema investigar (Hernandez Sampieri, Fernández Collado, y Baptista Lucio, 2008).

El tamaño de la muestra para cada grupo tuvo un máximo de 10 participantes y un mínimo de tres para cada uno. Esto con el fin de obtener una información detallada y no hacer el volumen de información inmanejable.

Sobre las fuentes de información para el tema, se buscaron los casos de patentes concedidas en Costa Rica que involucren el polimorfismo farmacéutico y su evolución litigiosa, y para ampliar las mismas se estudiaron casos de patentes de invención que involucren el polimorfismo farmacéutico en otros países.

La muestra de los participantes se seleccionó dentro de los objetivos del estudio y su diseño, debido a que fue un estudio diagnóstico, cualitativo, exploratorio y descriptivo. La muestra incluyó personas expertas que conozcan el tema tanto en Costa Rica como en otros lugares del mundo para que puedan hacer comparaciones objetivas que se plantearon en los instrumentos de recolección de información.

Para validar mejor el estudio, hacerlo más objetivo y confiable se amplió la muestra a grupos de personas expertas que sirvieran para comparar y analizar los resultados, y aunque tuvieran como limitante no conocer los temas a profundidad, sí podían brindar información muy importante para establecer el estado actual del fenómeno y si éste ha causado, causa o causaría efectos socioeconómicas en Costa Rica. La muestra, por tanto, incluyó a otros participantes e implicados directos del proceso como lo son los funcionarios del Registro de la Propiedad Industrial en materia de patentes, y farmacéuticos con conocimientos básicos de propiedad intelectual sin ser expertos evaluadores.

Los tres grupos de participantes se seleccionaron mediante criterios arbitrarios, entre el grupo de personas peritos farmacéuticos en materia de patentes de invención, se trató de entrevistar a todas aquellas personas que lo

consientan de forma voluntaria, debido a que son un grupo reducido y aprovechar la experiencia grupal.

Para el grupo de personas que trabajaban en el Registro de patentes, igualmente se trató de entrevistar al mayor número de candidatos que cumplieron los criterios de inclusión, debido a que fueron un grupo reducido y es importante aprovechar la experiencia grupal.

El grupo de personas expertas en farmacia con conocimientos básicos de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención, se seleccionó con base a los conocimientos previos del investigador en el medio seleccionando aquellas personas que cumplieran los criterios de inclusión, y además se ajustaran a un número similar a los grupos entrevistados anteriormente.

Sobre el tipo de muestra y la selección de los participantes se crearon los siguientes criterios de inclusión y exclusión, por cada grupo de expertos se tuvieron los siguientes criterios:

Peritos Farmacéuticos

Criterios de Inclusión:

Ser Farmacéutico incorporado, con tres años de experiencia como mínimo

Ser Perito Farmacéutico, con un año de experiencia como mínimo

Tener conocimientos de Físicoquímica Farmacéutica.

Tener conocimiento de las relaciones entre polimorfismo farmacéutico y patentes de invención

Profesionales Farmacéuticos

Criterios de Inclusión.

Ser Farmacéutico incorporado

Tener conocimientos básicos de Propiedad Industrial en especial patentes de invención.

Tener conocimientos de Fisicoquímica Farmacéutica.

Tener conocimiento de las relaciones entre polimorfismo farmacéutico y patentes de invención

Funcionarios del Registro de Propiedad Industrial

Criterios de Inclusión.

Trabajar en el Registro de Patentes de Invención

Ser Licenciado en Derecho Incorporado.

Tener conocimientos básicos de química

Tener conocimiento de las relaciones entre polimorfismo farmacéutico y patentes de invención

Trámites para Realizar el Trabajo Final de Graduación

El presente trabajo de investigación se enmarcó en unos de los requisitos de graduación de la Maestría en Propiedad Intelectual de la Universidad Estatal a Distancia, entre los requisitos para su ingreso se debe ser licenciado en derecho o en una carrera que éste relacionado entre sus áreas de interés con la propiedad intelectual. Para ser aceptado fue necesario una entrevista previa con la Directora en ese momento Dra. Alejandra Castro, además de presentar dos fotos tamaño pasaporte, copia del título y de la notas obtenidas en los estudios de grado.

Como requisito *sine quoniam* para obtener el grado de Magister en Propiedad Intelectual debió realizarse un trabajo final de investigación, al inicio de la Maestría se presentó un tema sobre el cuál versaría la investigación. En el último cuatrimestre, en el Taller de Investigación Aplicada se solicitó formar el Comité Asesor, el cual debió estar formado por tres profesionales con grado de Maestría, uno fue el Director y los otros dos fueron los Lectores. La fecha 14 de junio de 2009 fue la fecha final para presentar el nombre y grado académico de los miembros del comité asesor junto con las respectivas cartas de aceptación (ver Anexo E).

El comité asesor estuvo formado por el Máster Néstor Morera Víquez, abogado litigante en propiedad intelectual y docente de la Maestría en la Materia de Patentes de Invención, el cuál fue el Director del comité, además el Msc. Morera es docente de la Universidad de Costa Rica de la especialidad en Propiedad Intelectual, los otros miembros del comité asesor fueron: la Dra. Lidiette Fonseca González y el Dr. Nils Ramírez Arguedas, farmacéuticos, Maestros en Biofarmacia y Química con especialización en Biofarmacia y Farmacocinética respectivamente, de la Universidad Autónoma de Guadalajara, los mismos fungirán como lectores, ambos tienen amplia experiencia en el campo del polimorfismo farmacéutico y dominan ampliamente los temas de propiedad intelectual del área farmacéutica. En el Anexo E se pueden observar las cartas de aceptación del Comité Asesor.

Para obtener acceso a la información, en las entrevistas fue incluida una sección para firmar un consentimiento informado sobre la utilización de la información recuperada, y además se utilizaron fuentes de información de dominio público de libros, revistas, artículos, leyes, sentencias, entre otros.

Finalmente, en el Taller de investigación Aplicada I se estructuraron cada una de las partes del protocolo inicial del trabajo para comenzar la investigación de campo en el siguiente cuatrimestre y por último defender de manera pública el trabajo final.

Técnicas de Obtención de Información y sus Instrumentos

Técnicas de Obtención de Información

Las técnicas utilizadas para el presente trabajo de investigación fueron principalmente dos: las entrevistas semiestructuradas de los diferentes grupos de personas expertas y la revisión de documentos especializados, como bases de datos, expedientes de patentes, libros y revistas especializados.

Entrevista semiestructurada

Como ya se señaló anteriormente el presente estudio pretendió entrevistar a tres diferentes grupos de personas expertas expertos sobre las posibles afectaciones socioeconómicas que puede generar el polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención en Costa Rica. Para recolectar la información, en especial los conceptos o ideas básicos sobre el fenómeno en Costa Rica, se razonó que la mejor forma y eficiente de obtener una información de tipo general y

que, a la vez, refleje las características del fenómeno en estudio era la entrevista semiestructurada.

La entrevista es una técnica mediante la cual se realizan preguntas y respuestas, lo que lleva a una comunicación, y la construcción conjunta de significados respecto a un tema. La entrevista cualitativa es más íntima y flexible (Hernandez Sampieri, Fernández Collado, Y Baptista Lucio, 2008).

Al ser un estudio exploratorio cualitativo sobre tres grupos homogéneos, lo que se buscó mediante la técnica, primero fue evaluar los criterios de inclusión mediante preguntas específicas. Posteriormente se evaluó, en la entrevista, los conocimientos generales sobre el fenómeno de polimorfismo medicamentoso y su relación con patentes de invención con preguntas semiabiertas y, finalmente, se estructuraron preguntas semiabiertas que exploraran los conceptos generales de las relaciones entre las afectaciones socioeconómicas y el fenómeno del polimorfismo medicamentoso en materia de patentes de invención. Además la entrevista contuvo una introducción, una sección caracterizadora de la entrevista, y una sección de observaciones, la misma tuvo una duración aproximada de veinte minutos y fue oral con un respaldo digital de grabación.

Revisión de documentos

Los documentos son una fuente de información imprescindible en la doctrina, mediante esta información se puede formar un marco teórico conceptual de partida que ayuda a formular otros instrumentos de recolección de información como las entrevistas. No obstante también la información recuperada utilizando

está técnica fue sumamente valiosa al poderla triangular con la información recopilada con otras técnicas, ya que sirvió para evaluar si se revelan nuevos conceptos o teorías del tema en estudio (Hernandez Sampieri, Fernández Collado, y Baptista Lucio, 2008).

Instrumentos de Recolección de Información

Entrevista a grupos de personas expertas

La entrevista ver anexo A es un instrumento diseñado en forma particular para este estudio. Es un cuestionario semiestructurado que permitió obtener los conceptos básicos señalando por los diferentes grupos de personas expertas. En su parte inicial, incluyó una sección donde se recolectaron los datos personales que sirvieron para determinar si la persona entrevistada, en realidad, cumple con los criterios de inclusión.

La segunda parte de la entrevista estaba formada por las instrucciones, que explicaban como se desarrollaba la entrevista y tuviera la persona entrevistada conocimientos de los alcances de los mismos. A continuación la entrevista tuvo un apartado en donde la persona entrevistada debió firmar un consentimiento informado, que sirve de respaldo para en las condiciones éticas y de uso de la información recopilada.

Finalmente, la entrevista constó de 20 preguntas semiestructuradas que permitiera que el mismo instrumento sirviera para recopilar la información, y para organizarla para su posterior análisis, ya que está dividido por secciones temáticas y se recopilaron conceptos específicos. El instrumento incluyó una sección de

observaciones para evaluar detalles propios no contemplados por el investigador y que pudieron resultar de interés para el estudio.

Matriz de revisión de documentos.

Para esta técnica se revisaron documentos de patentes concedidas tanto en Costa Rica como en otros países, así como las acciones litigiosas que desencadenaron, tales y como anulaciones, oposiciones, juicios por infracción entre otros. Se utilizaron bases de datos especializadas para encontrar la información como espacenet, epoline, uspto patens search y otras similares, además se revisarán libros y artículos de revista que enfocaran la problemática del fenómeno desde el punto de vista de este estudio, esto con el fin de validar y dar más confiabilidad al estudio y poder con una cuarta fuente de información, diferente a los tres grupos diferentes de expertos entrevistados y así tener una visión más global del problema y de las relaciones que se pueden establecer entre el polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y sus posibles afectaciones socioeconómicas en Costa Rica.

El instrumento para recolectar información a partir de esta fuente de información fue una matriz en Excel o Word ver Anexo B en donde se clasificaron la documentación recopilada de la siguiente forma, una columna donde se indicó la enumeración del documento, la segunda columna se incluyó la localización del documento o el número de documento en el caso de sentencias, patentes u otros documentos que ameriten, existe otra columna donde se escribió el título del

documento y finalmente una columna que incluyó la fecha del documento (ver Anexo B).

Este instrumento de distribución permitió sistematizar la documentación encontrada y seleccionar para análisis los documentos relevantes para este estudio.

Validación de los Instrumentos

La validación de los instrumentos se hizo mediante el juicio de personas expertas. Según Ander-Egg en 1992, "la validez de un instrumento consiste en captar de manera significativa y con un grado de exactitud suficiente y satisfactorio, aquello que es objeto de la investigación" (p. 273). La validez de un instrumento se puede lograr mediante la operacionalización de las variables por medio del juicio de personas expertas en el área o tema de investigación; se recomienda la revisión de, por lo menos, tres (3) personas expertas

Los pasos para evaluar la entrevista serán los siguientes:

Revisión Bibliográfica

Cuestionario Piloto

Revisión por Juicio de Expertos

Cuestionario Final.

Procedimientos para la Recolección de Información

Revisión de Documentos

La primera fuente fue la revisión de documentos se buscó encontrar los conceptos generales vertidos en la doctrina, sobre el tema de polimorfismo

farmacéutico en materia de patentes, para establecer relaciones entre fuentes de información y posteriormente entre categorías de conceptos mediante el instrumento del mapa conceptual. El procedimiento de recolección de información fue colocar en una matriz, referida en el Anexo B, los documentos relevantes para el presente estudio y luego el investigador seleccionó cuáles son los principales conceptos sobre el fenómeno vertidos en la documentación.

Sobre la recolección de datos en la literatura, se señala “una fuente muy valiosa de datos cualitativos son los documentos, materiales, y artefactos. nos pueden ayudar a entender el fenómeno central de estudio” (Hernandez Sampieri, Fernández Collado, y Baptista Lucio, 2008, p. 258).

El proceso a seguir fue el siguiente:

- 1) En la fase inicial después de establecer un índice general del contenido del trabajo.
- 2) Se buscó información en artículos, revistas, libros y bases de datos especializadas y generales para fundamentar el marco teórico, los antecedentes y la metodología de estudio, este se hizo mediante la utilización de palabras claves unidas por operadores booleanos para la búsqueda inicial general en internet, y en las bases de datos del Sistema de Bibliotecas de la Universidad de Costa Rica, y de la Universidad Estatal a Distancia, de estos primeros datos se recuperó una lista de documentos que se

colocaron en una matriz como la del Anexo C que sirvió para plantear las anteriores secciones.

- 3) Se realizó una selección por el investigador, según criterios arbitrarios en los cuáles se cumpla con la información necesaria a su juicio para completar los capítulos en mención, para este caso ver el anexo C.
- 4) Posteriormente y en paralelo a las entrevistas se hizo una nueva búsqueda de documentos, utilizando igualmente operadores booleanos y palabras clave, esta vez en bases de datos especializadas como, espacenet, epoline, la base de datos del Registro de Propiedad Industrial, y otras referidas a temas de derecho, farmacia, y ciencias sociales, chemfinder, hinari, y otras similares, donde junto con el resto de referencias recolectadas se completó una nueva matriz, y se tomaron nuevamente los conceptos centrales que sean relacionados con la problemática en estudio. En este caso se utilizaron documentos de tipo individual como colectivo. Para su posterior análisis de las ideas centrales y los principales argumentos expuestos sobre el problema de estudio. Ver anexo C.

Entrevistas a Grupos de Personas Expertas

La segunda fuente de información consistió en entrevistas a tres grupos de personas expertas. Estas entrevistas fueron entrevistas semiestructuradas de tipo cualitativo.

Las entrevistas se hicieron de forma individual y de manera aleatoria o de oportunidad y además se comparó la grabación con las anotaciones hechas en la misma para contabilizar otras expresiones no orales, no grabadas. Las entrevistas fueron realizadas por el investigador a los tres grupos de la muestra y las ideas en primer término se organizaron por grupo y luego por categorías ver Anexo C.

Procedimiento para Analizar la Información

Análisis de Documentos

La información recolectada mediante la matriz del Anexo B fue procesada de la siguiente forma: se tomaron ideas centrales de cada texto de la doctrina que pudieron luego relacionarse entre sí siguiendo el instrumento del mapa conceptual (ver anexo C).

Estas ideas comunes deben estar relacionadas con el fenómeno del polimorfismo farmacéutico y sus afectaciones a nivel socioeconómico. Posteriormente estas ideas o conceptos generales fueron agrupadas en categorías generales en conjunto con otros conceptos o ideas generados por otras fuentes de información. Estas ideas o conceptos agrupados en categorías generales posteriormente se relacionaron mediante frases o palabras de enlace

usando un software que se adecúe más para poder interpretar el tipo de relaciones que surgirán.

Análisis de Entrevistas de Grupos de Personas Expertas

Las entrevistas realizadas a las personas de cada grupo de personas expertas fueron escuchadas y a continuación siguiendo la guía de la entrevista del Anexo A, se colocaron en cada pregunta los conceptos o ideas centrales vertidas por la persona entrevistada para cada caso. Estas ideas o conceptos centrales fueron colocadas en un mapa conceptual como el del Anexo C, para agruparlos por cada grupo de personas expertas y se relacionaron estos conceptos mediante frases o palabras de enlace.

Las entrevistas fueron grabadas y posteriormente escuchadas, para tomar nota de las principales ideas expuestas para cada pregunta, por las personas entrevistadas y categorizarlas en grupos o temas generales y se comenzaron a establecer relaciones entre grupos y posteriormente entre categorías de conceptos generales, o en caso necesario cambiar las anotaciones y se escribieron nuevos conceptos.

Finalmente, estos conceptos generales, se agruparon en el mismo instrumento del anexo C, y generaron un mapa conceptual que relacionó los conceptos generales externados por las otras fuentes de información e interrelacionó estos conceptos o ideas generales con frases o palabras de enlace y se establecieron una serie de relaciones del fenómeno en Costa Rica.

Triangulación de la Información

Se usó la técnica de triangulación de la información de las diferentes fuentes, donde se relacionaron las diferentes ideas con diferentes tipos de afectaciones socioeconómicas que se refirieron del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención. Sobre esta técnica de análisis señala literatura:

Triangulación esta puede ser utilizada para confirmar la corroboración estructural y la adecuación referencial. Primero, triangulación de teorías o disciplinas, el uso de múltiples teorías o perspectivas para analizar el conjunto de los datos (la meta no es corroborar los datos de estudios previos), sino analizar los mismos datos bajo diferentes visiones teóricas o campos de estudio (Hernandez Sampieri, Fernández Collado, y Baptista Lucio, 2008 p. 354).

Otro tipo de la organización central de información fue tomar las ideas centrales de cada categoría y unir las en una misma unidad sin importar el origen de la fuente para comparar si existe una misma tendencia entre los grupos. Este tipo de análisis se denomina reducción de la codificación en temas cada vez más centrales para finalmente establecer relaciones entre los códigos finales completos y el problema planteado en la presente investigación.

Adicionalmente se relacionaron con los códigos finales con las preguntas de investigación planteadas por la investigación, y se enmarcaron todas estas posibles relaciones, en causas, afectaciones y un estado actual del tema del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención. Y se pudieron

establecer comparaciones entre los dos tipos de análisis y se concretaron puntos de concordancia o discordantes entre los dos tipos de análisis y se llegó con esto a una conclusión de las respuestas de investigación planteadas, mediante los puntos concordantes de los análisis realizados.

Esta técnica buscó simplificar el análisis, al disminuir el número de categorías hasta unas categorías fundamentales, a partir de las ideas vertidas en todas las fuentes de información. “Por medio de la codificación en un primer y segundo planos (inicial y central), los datos continúan reduciéndose hasta llegar a los elementos centrales del análisis. En cada paso el número de códigos va siendo menor” (Hernandez Sampieri, Fernández Collado y Baptista Lucio, 2008, p. 355).

Mapa conceptual.

Este último instrumento se refirió a una serie de conceptos unidos por frases de enlace o palabras de enlace que cumplió la doble función de procesar la información y agruparla en conceptos generales y específicos, por otra parte permitió analizar y triangular la información referida de las diferentes fuentes de información, y se comparó cada concepto con otros vertidos por otras fuentes y al final se agruparon todos los conceptos idénticos en una misma categoría.

Otra utilidad del instrumento es que, finalmente, las categorías de conceptos generales y específicos se pudieron

relacionar entre sí para poder generar una descripción actual del fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación

con afectaciones a nivel socioeconómico en Costa Rica. Para una idea general del instrumento es conveniente revisar el Anexo C.

El instrumento fue diagramado por medio de un software adecuado tal como Cmaptools, o Personal Brain entre otros, dependiendo del tipo de relaciones que se establecieron entre los diferentes grupos de fuentes de información y de las distintas categorías de conceptos encontrados. El criterio principal para utilizar uno u otro software fue su flexibilidad para incorporar y agrupar la información, así como la facilidad para su análisis y establecer las relaciones entre grupos y entre categorías de conceptos.

Capítulo 4

RESULTADOS Y SU DISCUSIÓN

En el presente apartado inicialmente se explicará como se presentarán los resultados del trabajo final de investigación, y la en que se realizará su discusión, posteriormente se mostrarán de manera apropiada los resultados de la investigación realizada mediante la técnica de entrevista a los diferentes grupos de expertos, en la misma se agruparán y analizarán por conceptos generales extraídos mediante la triangulación de la información brindada por grupos de personas expertas, finalmente cada concepto será comparado con la información obtenida de fuentes bibliográficas e igualmente triangulada para establecer un estado general de la situación analizada en el presente trabajo.

Al final del presente apartado se retomarán los resultados obtenidos mediante un resumen sistemático de los mismos y se señalarán como estos cumplieron con los objetivos del trabajo y las preguntas de investigación, para de esta forma mostrar los logros del trabajo final de investigación..

Presentación de los Resultados y de su Discusión

Los resultados de la investigación se clasificaron en función de los conceptos extraídos de la triangulación de los criterios de los tres grupos de personas expertas, los cuales serán ejemplificados con citas extraídas de las entrevistas, las mismas se referenciarán y no se incluirá el nombre de la persona

entrevistada que formaron parte de este estudio, para así poder mantener la confiabilidad de la fuente.

Como una forma de presentar los criterios vertidos en consonancia con las diversas categorías en las cuales se dividieron los grupos de personas expertas, los grupos de personas expertas se denominarán por letras A, B y D, y se presentarán solamente los criterios comunes expresados por cada grupo, esto cuando los criterios sean consecuentes entre todas las personas que forman el mismo grupo.

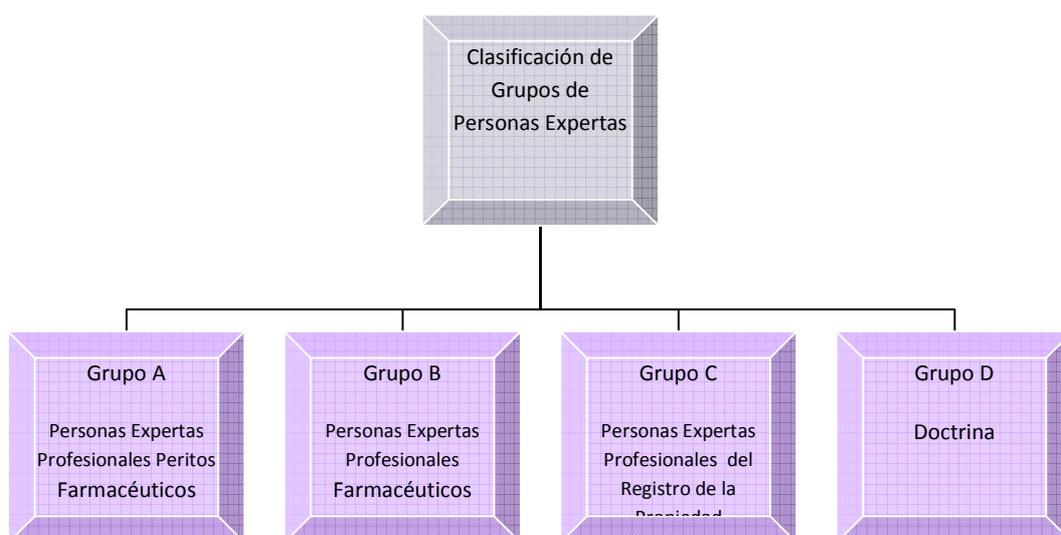


Figura 15 Clasificación de los Grupos de Personas Expertas que Participaron en el Presente Trabajo Final de Investigación

Además, igualmente, para poder mantener la confiabilidad de las personas entrevistadas las mismas serán designadas de la siguiente forma GLMR

y así consecuentemente correspondiendo esto con una nomenclatura arbitraria realizada por el investigador para diferenciar cada persona. Finalmente para diferenciar las fuentes vertidas en la doctrina o en la información reportada en este caso, de la obtenida en las entrevistas a grupos expertos, se citarán las fuentes referidas.

Posteriormente a la presentación de los resultados por medio de criterios se hará una discusión basada en la comparación de los resultados extraídos en las entrevistas con los criterios externados en la doctrina.

Resultados de los Criterios Obtenidos en las Entrevistas a Grupos de Personas Expertas

Sobre el Concepto de Polimorfismo Farmacéutico en Costa Rica

El Concepto de polimorfismo farmacéutico incluye principalmente dos aspectos, la definición del fenómeno y las características del fenómeno. Al respecto los resultados de la investigación pueden presentarse inicialmente en dos grupos de respuestas, los que conocen las características del fenómeno y por tanto lo definen claramente, y otro grupo que lo desconoce el fenómeno, o lo definen de forma incorrecta o ambigua. Según se muestra en la Figura 16 dos grupos de personas expertas mostraron tener un conocimiento claro sobre la definición del fenómeno y sus características fundamentales mientras un grupo de

personas expertas no pudo definir, o definió de forma ambigua o poco clara la situación.

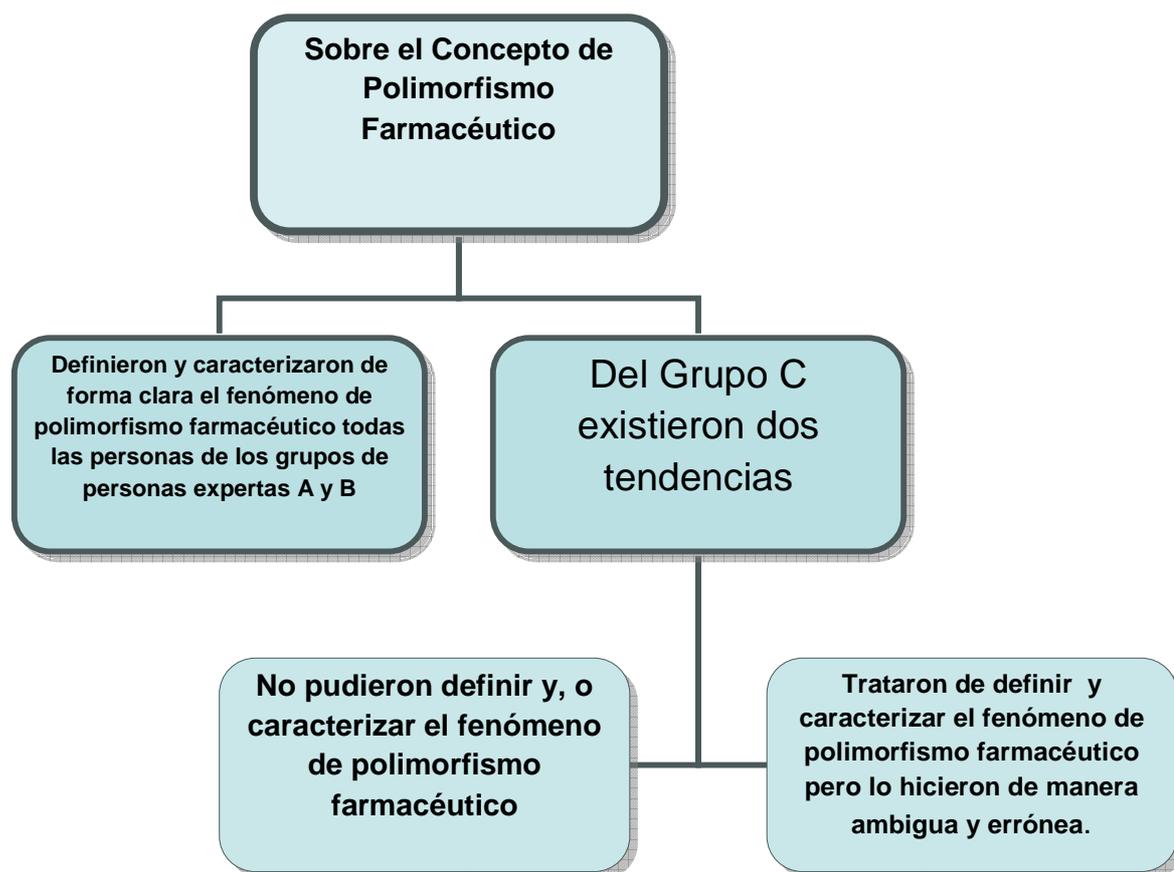


Figura 16. Opinión Sobre el Concepto de Polimorfismo Farmacéutico.

A manera, de ejemplo, los criterios externados por los miembros de los Grupos A y B sobre el polimorfismo farmacéutico fueron los siguientes:

La persona entrevistada NRA señala como definición de polimorfismo:

Una misma molécula que se presenta en diferentes estados cristalinos lo que le infiere de acuerdo a su estado diferentes propiedades fisicoquímicas.

La persona RVZ señala que una molécula que muestra polimorfismo farmacéutico es:

Una misma molécula de un medicamento que posee diferentes ordenamientos especiales de su estructura cristalina o de su hábito cristalino.

Por otra parte un ejemplo de respuestas de la otra tendencia mostrada es la persona entrevistada KQB que sobre la definición de polimorfismo farmacéutico mencionó:

No puedo definirlo porque no conozco sobre el tema.

El otro subgrupo de las personas que no mostraron una definición clara de polimorfismo farmacéutico dio por ejemplo la persona OAC definiciones como las siguientes:

Son sustancias que son muy amplias por la forma de redacción y que además tienen demasiados sustituyentes.

Es importante revelar las posiciones sobre la definición polimorfismo farmacéutico que se encuentran en la doctrina. Por ejemplo en el expediente de la

solicitud de patente de Costa Rica No 8007 se encuentra un documento de oposición presentado por la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos, ante la oficina de patentes del Ecuador contra la solicitud de patente Forma Polimórfica de Rimonobant su Procedimiento de Fabricación y Composiciones Farmacéuticas que las Contienen.

En dicho expediente el oponente escribió “las distintas formas polimórficas son formas como se cristalizan las sustancias, es decir, variaciones de como se acomodan las moléculas en una red. La estructura química original no cambia, sino que presenta una acomodación diversa de su unidad repetitiva en el espacio, lo que le confiere una forma diferente” (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2004, p. 668).

Existe otra definición de Polimorfismo Farmacéutico escrita por el Dr. Willian Jones en respuesta al informe de Fondo de la Solicitud de Patentes No 8146 denominada Métodos para Tratar Cánceres Usando Formas Polimórficas de 3- (-4-Amino-1,3 Dihidro-Isoindol-2 -il) Piperidina – 2, 6 Diona. En donde Indica:

“La fórmula química de una molécula de un fármaco no revela ni sugiere por sí misma la estructura o estructuras de cristal específicas en las que el fármaco puede precipitarse” (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2005, p. 605).

Otro criterio se expone en el expediente de nulidad de la Patente No 2637 denominado Procedimientos de Formas Cristalinas de 2-Metil- Tieno-

Benzodiazepina, el Lic. Sergio Madrigal Carballo señala sobre el concepto de Polimorfismo Farmacéutico:

El polimorfismo es la capacidad predecible de algunas estructuras químicas de que su empaquetamiento en el estado sólido se presente en alguno de los siete estados cristalinos conocidos. Estas siete formas de cristalización son: Cúbico, Tetragonal, Hexagonal, Romboédrico (trigonal), Ortorrómbico, Monoclínico, y Triclínico (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 1996, p. 679).

Discusión

Sobre los conceptos descritos en las entrevistas y en la doctrina se puede visualizar claramente que existe una tendencia entre las personas conocedoras del tema de definir claramente ver por ejemplo criterios de las personas expertas de los grupos A y B, y de una misma forma el concepto de polimorfismo farmacéutico y de caracterizar el fenómeno en razón de sus propiedades físicas como se demuestra de lo enunciado por los diversos grupos de personas expertas entrevistadas o de la información recabada de otras personas expertas en diferentes documentos (ver las referencias citadas de los expedientes 8007, 8146 y 2637).

Casi todas las fuentes que admitieron conocer del tema definieron al polimorfismo farmacéutico como, al menos un cambio conformacional

16), lo cual no deja ser relevante ya que son parte integral y fundamental del proceso de patentamiento de productos farmacéuticos en Costa Rica y por tanto es fundamental al menos un conocimiento instrumental de la temática en cuestión para poder orientar a los solicitantes.

Sobre la Patentabilidad de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica

Ya definida la situación actual sobre el concepto de Polimorfismo Farmacéutico en Costa Rica, es menester analizar la posición sobre este concepto y la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

A pesar de que las personas del grupo C no contestaron o definieron de forma ambigua el concepto de polimorfismo farmacéutico, sí opinaron sobre la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica a partir de lo escuchado u, opinado por otros grupos de personas expertas con los que interaccionan en el transcurso de sus labores cotidianas,

Entre ellos, existe además una mayoría que tiene el criterio que señala como no patentables los polimorfos farmacéuticos en virtud de la legislación vigente y en la forma que actualmente presentan las solicitudes las personas usuarias, coinciden en esto con los grupos de personas expertas que definieron de forma clara el concepto de polimorfismo farmacéutico (ver Figura 18).

Luego, existen criterios opuestos principalmente en la doctrina en donde por una parte si creen correcto patentar polimorfos farmacéuticos y otros que

opinan en forma contraria. Luego entre las personas expertas surgen dos posibilidades de patentamiento de estas formas en razón de la legislación vigente, una de ellas es la presentación de las diversas formas cristalinas con la misma fecha de prioridad o en el mismo documento que se presenta la molécula novedosa originalmente, o en el caso de que la fecha de prioridad sea posterior a la fecha de la molécula novedosa original solo si esta demuestra no estar dentro de los sistemas cristalinos establecidos dentro de la naturaleza en forma previa (ver Figura 18).

Todas las personas del grupo A coinciden en que si la forma polimórfica posee una fecha posterior a la de la molécula original patentada, o esta se encuentra dentro del estado de la técnica como información de acceso público, la misma no tendría o novedad o nivel inventivo y, por tanto no sería patentable según la legislación vigente.

Por ejemplo VHOZ señala:

Los polimorfos no pueden ser protegidos porque la legislación vigente no permite la protección de materia que este al acceso del público, o que haya sido divulgada anteriormente a la fecha de prioridad.

Similares criterios presentan los otros grupos de personas expertas. En el caso del grupo B, la mayoría señala como obvio la existencia de las diversas formas cristalinas y los procesos para obtenerlas, a pesar de aceptar no conocer

la legislación sobre el tema. Una persona del grupo B no ve problema en patentar polimorfos, siempre y cuando los mismos se adecúen a la legislación vigente.

Por ejemplo ZPV señala:

No veo por qué no.

Las personas del grupo C hacen referencia a otros grupos de personas expertas y señalan como no posible el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica según los criterios escuchados y formados hasta la fecha. No obstante solo una persona adujo la falta de nivel inventivo para negar la protección.

Por ejemplo, KQB indicó en la entrevista:

Según los criterios expuestos a la fecha por los peritos no son patentables los polimorfos por carecer de nivel inventivo.

A continuación en la Figura 18 se resumen las principales corrientes de criterios externadas por los grupos de personas expertas:

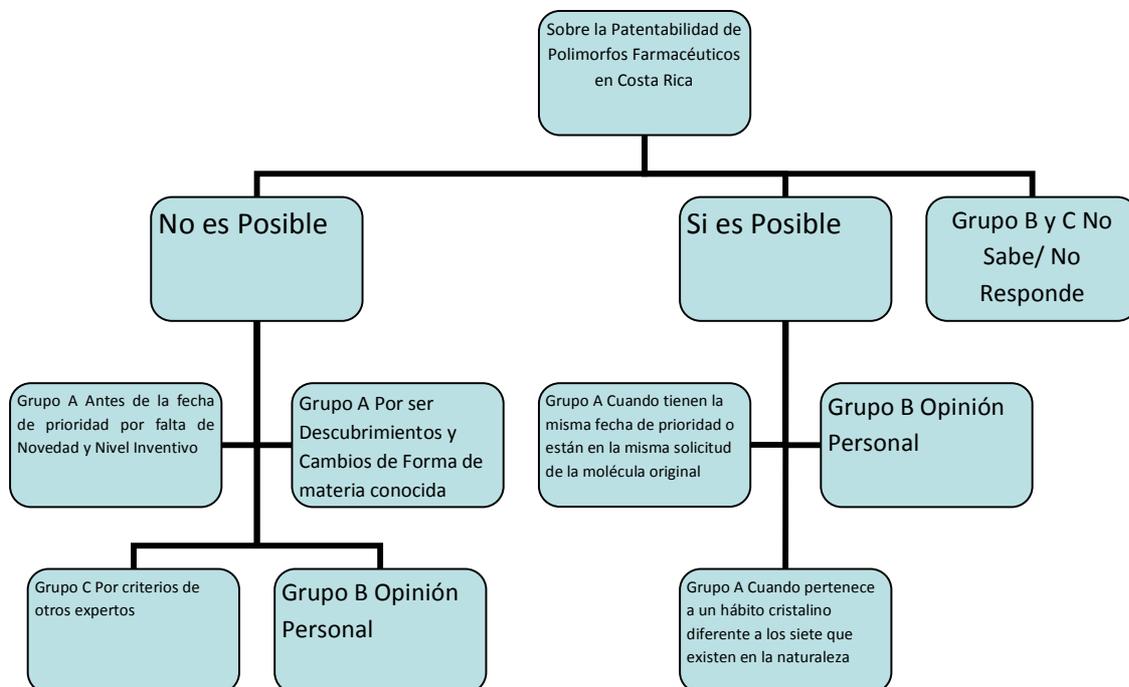


Figura 18. Resumen de los criterios sobre el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

La Doctrina señala numerosas opiniones y criterios sobre el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, en general existe una dicotomía sobre el tema, en la cual existe un grupo (los oponentes) que señalan que en vista de la legislación vigente los polimorfos farmacéuticos no son patentables por que no tienen novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, por la misma razón son descubrimientos, cambios de forma o dimensiones de materia conocida del arte previo, sin que esta muestre un efecto no obvio para el experto medio en la materia, en virtud de los artículos 1 y 2 de la Ley 6867 (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2004).

Los solicitantes afirman que si es posible el patentamiento de polimorfos farmacéuticos por varias razones, entre ellas la novedad de la forma cristalina, el nivel inventivo debido a la dificultad de obtener polimorfos, y al ser impredecibles la obtención de los mismos (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2005).

A manera de ejemplo, en el expediente 8007 se señala como prueba la Asociación de la Industria Farmacéutica Nacional (ASIFAN) en su oposición al otorgamiento de la patente los siguientes argumentos.

a) Que no posee el polimorfo de Rimonabant Novedad, Nivel Inventivo y Aplicación Industrial.

b) Que el supuesto invento es un descubrimiento, y no una invención (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2004)..

Sobre los argumentos para establecer estas conclusiones se señala que la diferencia entre descubrimiento e invento, es que un descubrimiento se refiere a un asunto especulativo, observacional que conlleva un acto deductivo, mientras una invención lleva consigo un acto inductivo, y por tanto solo las invenciones poseen el objeto de privilegio asegurado por la Ley (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 1996).

Los solicitantes como se indicó mantienen la posición que el argumento de falta de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, no es válido. Por ejemplo,

Ana María Castro Calzada escribe, en respuesta al informe de fondo de la solicitud 8146, que no es lo mismo un polimorfo y un solvatomorfo, que comprender las formas sólidas de un compuesto farmacéutico es todavía más complicado debido a la formación de solvatos. Señala que sin investigación detallada un investigador no puede predecir si un compuesto se cristalizará con o sin la presencia del solvente. No obstante, más adelante se contradice al afirmar que: “los resultados de tal investigación son empíricos y en su mayor parte impredecibles” (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2005, p. 681).

No obstante, no se encontraron argumentos en contra del hecho de que los polimorfos son un proceso deductivo y no inductivo de la mente humana.

Discusión

De los elementos analizados se demuestra una gran amplitud de criterios, algunos divergentes y otros convergentes entre la doctrina y los grupos de personas expertas. En primer lugar, la falta de un concepto claro de polimorfismo farmacéutico impide genera un criterio propio a las personas expertas del grupo C (ver Figura 17).

Las personas del grupo B se encuentran divididas entre no poder emitir criterio, debido al desconocimiento de la legislación vigente y decir que si es

posible, o no es posible a partir de una opinión meramente personal, a pesar de conocer claramente el concepto de polimorfismo farmacéutico (ver Figura 17).

Las personas del grupo A son las únicas que establecen una opinión basadas en los criterios de la legislación vigente y el concepto de polimorfismo farmacéutico. De estos criterios existen dos tendencias en donde se señala el hecho de que si es posible patentar polimorfos farmacéuticos cuando se dan cualquiera de estas dos condiciones que la solicitud reclame la misma prioridad que la solicitud de la molécula original siendo esta parte de la solicitud o una solicitud distinta, o cuando la solicitud aunque posea fecha posterior a la de la solicitud original demuestre no pertenecer a los siete sistemas cristalinos que se conocen en la naturaleza (ver Figura 18).

El segundo criterio externado por el grupo A es, que no es posible patentar en Costa Rica polimorfos farmacéuticos en base a la legislación vigente cuando existe una divulgación previa de la molécula, es decir no coinciden las fechas de prioridad y la mismas pertenezcan a los siete sistemas cristalinos básicos preexistentes en la naturaleza, o cuando no se haya demostrado un proceso inductivo, es decir inventivo y no deductivo es decir descubrimiento o simple cambio de la estructura tridimensional de la materia que solicita protección (ver Figura 18).

Sobre lo externado en la doctrina se encuentra igualmente la dicotomía de pensamiento, no obstante parece existir entre los solicitantes una confusión ya

que ellos mismos afirman que los polimorfos son descubrimientos en sus escritos, lo cual es contra sensu, al tenor de lo que señala el artículo 1 de la Ley 6867 (Costa Rica, Procuraduría General de la República, 1983).

Por ejemplo, el Dr. Willian Jones en el expediente No 8146 señala “no es posible en general predecir de manera calculada el número de polimorfos observables, ni en las moléculas más simples”, lo que demuestra que se refiere a un proceso deductivo y no inductivo, por tanto un descubrimiento (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 1996, p. 681).

En tanto, solo existe una posición clara sobre el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, el cual deviene del grupo A que conoce el concepto de polimorfismo farmacéutico y además lo analiza a luz de la legislación vigente en el país.

Sobre las Ventajas y Desventajas en Relación con las Afectaciones Socioeconómicas del Patentamiento de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica

En esta situación, se analizó la información recolectada en las entrevistas y por medio de la triangulación, se establecieron categorías comunes en las respuestas sobre las ventajas y desventajas de patentar polimorfos farmacéuticos, como se muestra en la Figura 20 los grupos de personas expertas mostraron

mayor cantidad de criterios que se podrían considerar desventajosos, sobre los criterios que podrían considerarse ventajosos mostrados en la Figura 19.

En el caso del análisis de la doctrina revisada no se encontró expresado de manera explícita ventajas descritas por los solicitantes y por los oponentes al otorgamiento de patentes de polimorfos farmacéuticos, no obstante si los oponentes describieron de manera expresa y mediante ejemplos las desventajas que podrían ocurrir al patentar moléculas polimórficas farmacéuticas.

Entre las ventajas descritas por los grupos de personas expertas de todos los grupos involucrados en la investigación, se encuentran por ejemplo, un mayor número de solicitudes de patentes que ingresen al país, un mayor interés de patentar en Costa Rica, incentivar la innovación en Costa Rica, estas están expuestas en la Figura 19.

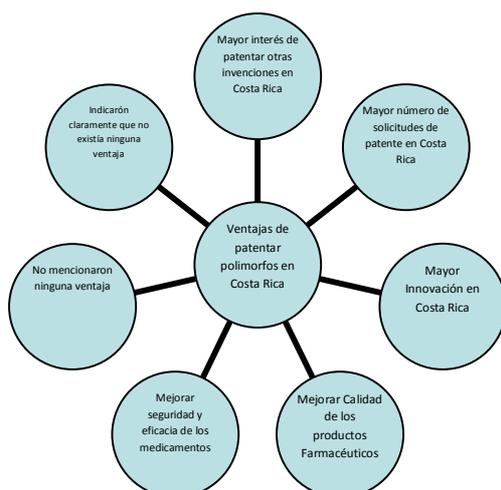


Figura 19. Ventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica

Las personas expertas, en general en los diversos grupos encuentran mayor número de desventajas que de ventajas con el patentamiento de polimorfos farmacéuticos, como lo son, un aumento del costo, un desabastecimiento del mercado, un aumento del número de infracciones de patentes, un aumento de los litigios de patentes, una menor oferta de productos, entre otros que pueden observarse en la Figura 20.

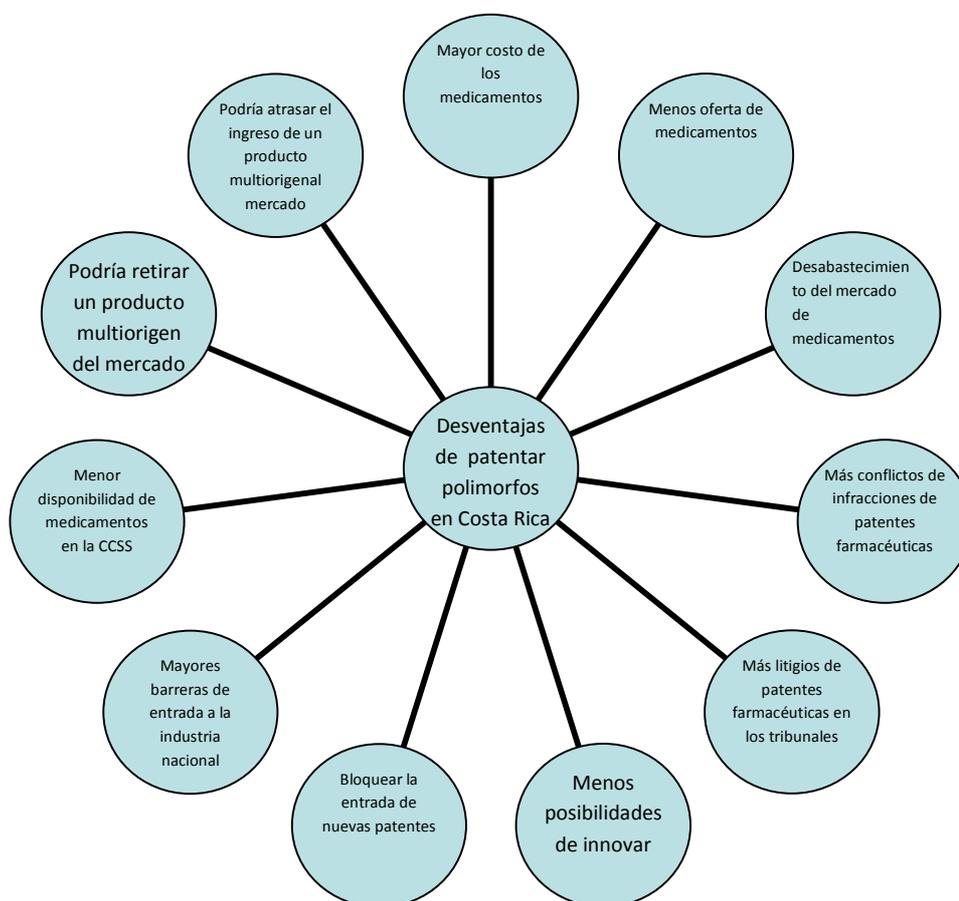


Figura 20. Desventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica

Como ejemplo de los dos tipos de tendencias en primer lugar se citará una persona experta que indica una ventaja sobre el patentamiento de polimorfos farmacéuticos. En este caso, OAC indica:

Una ventaja podría ser que aumente el número de solicitudes de polimorfos en Costa Rica por parte de las industrias transnacionales.

Un ejemplo de persona experta que opina sobre las desventajas es GCB que señala:

Es posible, ya que si un polimorfo se patenta, podría traer restricciones para los laboratorios nacionales para la producción de los productos multiorigen.

Como se ha señalado, anteriormente, en la doctrina nacional no se indica de forma explícita bondad alguna sobre el patentamiento de formas polimórficas por lo cual se recurre a criterios internacionales Luis Lerma en su artículo patentabilidad de compuestos polimórficos señala:

Los polimorfos son compuestos que teniendo las mismas moléculas se presentan en diversas formas físicas alternativas, debido a que sus componentes tienen múltiples opciones para enlazarse unos con otros. Tales polimorfos se presentan en dos formas fundamentales: (i) amorfos y (ii) cristales, de los cuales los segundos son los que

constituyen las formas medicamentosas preferidas (Lerma, 2008, p 14).

Otro apuntamiento similar se menciona en Martín, A y Molina, E, en su artículo Polimorfismo Farmacéutico en donde escriben:

En líneas generales, la concentración plasmática en sangre depende de la velocidad de liberación de las moléculas desde su forma farmacéutica, de la velocidad de disolución y de la velocidad de absorción. Como cada polimorfo presenta propiedades fisicoquímicas características (solubilidad, estabilidad, higroscopicidad), se comporta de forma diferente durante los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación (conocido como proceso LADME). En ocasiones, estas diferencias producen alteraciones importantes en la eficacia del tratamiento (2006, p. 94).

La industria Nacional, por ejemplo, Productos Gutis S. A. señala que una de las principales desventajas de las patentes de polimorfos farmacéuticos es el costo elevado al público de los medicamentos, su mandatario escribe en la solicitud de nulidad de la patente 2637, que agrega como prueba facturas proforma de la Farmacia Sucre fechada el 27 de Julio de 2005 en donde se cotiza una caja de 14 tabletas de 10 mg de Zyprexa® a un precio de 64.262.34 colones mientras una caja de Telorzan® de 10 tabletas de 10 mg en la misma farmacia el mismo día costaba 13.763 colones, lo que demostraba la diferencia en costo

después de otorgada la patente (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 1996).

Discusión

De la información recabada se muestra una serie de datos interesantes. El primero es de la comparación de las Figuras 19 y 20 donde se ve claramente que cuantitativamente, existen entre los expertos y la doctrina una mayor número de argumentos desventajosos en comparación con los ventajosos sobre el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

La investigación no permite determinar el peso de cada uno de estos elementos ventajosos o desventajosos, en los criterios externados sobre la patentabilidad de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica. No obstante existen elementos importantes en que pueden agruparse las ventajas y desventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

En el Caso de las ventajas existen dos grupos principales de criterios, las ventajas de tipo económico y las ventajas de tipo social. Entre las ventajas de tipo económico están el hecho de fomentar la innovación de productos farmacéuticos y el de aumentar el número de solicitudes de patentes.

Además, existe un segundo grupo de las ventajas que se refieren al campo social en donde se encuentran la mejoría de la calidad de los medicamentos y la mejoría en la seguridad y eficacia de los mismos. Hay que hacer notar que

algunos de las personas entrevistadas indicaron claramente que no existía ningún tipo de ventajas de patentar polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, o simplemente no señalaron ventajas (ver Figura 20).

De igual forma, las desventajas representadas en la Figura 20 pueden clasificarse en dos grupos generales, las de tipo económico, como lo son el aumento del costo del producto, el aumento de litigios de patentes, el aumento de infracciones de patentes, y más barreras de entrada a los productos multiorigen, así como el retraso o salida del mercado de un producto multiorigen.

El otro grupo importante son las desventajas a nivel social, como lo son la menor oferta de medicamentos, el desabastecimiento de medicamentos en el mercado, la menor disponibilidad de medicamentos en la Caja Costarricense del Seguro Social.

No obstante, ciertos criterios desventajosos también podrían tener implicaciones a nivel social, como lo serían la retirada del mercado de productos multiorigen en el mercado, el retraso de su entrada, o incluso el aumento de los precios, que indirectamente podría afectar la oferta de medicamentos en el mercado (ver Figura 20).

Considerando que los productos farmacéuticos, a pesar de ser bienes mercadeables y de consumo masivo, no pueden entenderse o interpretarse en función de un producto cualquiera, sino enmarcados con las relaciones sociales

principalmente la salud, es necesario comprender que establecer el peso de cada una de estas ventajas o desventajas encontradas en las opiniones de grupos de personas expertas,

Además, que las mismas sean consideradas como fuente de criterio para tomar decisiones a nivel nacional sobre el polimorfismo farmacéutico. Debe tomarse muy en cuenta el hecho de que el precio de un medicamento o la salida de un medicamento del mercado puede generar severas alteraciones en el *status quo* de la salud pública en Costa Rica.

Sobre el Estado Actual de la Situación del Patentamiento de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica.

A continuación se presentarán los resultados de forma sistemática sobre los criterios expuestos por los grupos de personas expertas del estado actual de conocimientos y de la situación del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

Entre la información más relevante prácticamente todas las personas expertas afirman conocer sobre el tema de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención. Solamente una persona indicó desconocer del tema pero luego afirmó conocer del trámite de solicitudes de patentes de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, otra persona entrevistada afirmó conocer el tema, pero por medio de terceras personas y no por ella misma, ver Figura 22.

Luego, la mayor parte de las personas entrevistadas 7 de 10 conoce del trámite de solicitudes de patentes de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, pero solamente seis de las diez personas entrevistadas conocen de la existencia de patentes concedidas de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

De igual forma, solo seis de los diez entrevistados afirman conocer de casos de litigios en materia de patentes de invención, donde intervienen polimorfos farmacéuticos, No obstante una persona aclara que solo conoce de casos en sede administrativa, y no en sede judicial, (ver Figura 21).

Finalmente solo cuatro de las diez personas entrevistadas afirma conocer afectaciones de tipo socioeconómico sobre el otorgamiento de patentes farmacéuticas en Costa Rica.

Pregunta	OAC	KQM	HMC	LVM	CCA	VHOZ	RVZ	GCB	NRA	ZPV
¿Conoce usted el tema de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención?	Si	Si por medio de terceros	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Muy teoricamente
¿Conoce usted si existen solicitudes de polimorfos farmacéuticos?	Si	Si varias	SI	SI	SI Bastantes	Si	Si	No	No conozco	No

icos en trámite en Costa Rica?										
¿Conoce usted casos de patentes de polimorfos en Costa Rica?	Si una	Si una	No	Si	Si	Si	si	No	No conozco	No
¿Conoce casos de litigios de patentes de polimorfos en Costa Rica?	No litigios si una nulidad en sede administrativa	Si uno	No	Si	Si	Si	Si	No conozco	No conozco	No
¿Conoce usted de afectaciones de tipo social o económico debido al patentamiento de polimorfos en Costa Rica?	No conozco	No conozco	No sé	Si claro	Si varias	si	Si conozco	No	No conozco	No

Figura 21. Resumen de los criterios de las personas expertas sobre la situación actual del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica.

En la doctrina analizada a la fecha es claro que los solicitantes y los oponentes, en especial, la Asociación Farmacéutica Nacional conoce de casos de patentes de farmacéuticas en Costa Rica. Por ejemplo, Ana María Castro Calzada solicitó en el año 2005 la protección de formas polimórficas de ledinomida para el

tratamiento del cáncer según consta en el expediente 8146 (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 2005).

Igualmente, se conoce del otorgamiento en el año 2002 de dos patentes de Olanzapina, en especial la forma II y un solvatomorfo hemihidrato, de los cuáles son titulares Eli Lilly and Company y Lilly industries Limited, lo cuál consta en el expediente de la solicitud de patente No 5279, de la misma forma existe, en dicho expediente, copia de las notas enviadas por el titular de la patente, para solicitar el cese de la comercialización por parte de Productos Gutis S. A, del producto Telorzan® que contiene el principio activo Olanzapina sin especificar su forma polimórfica la cual posee registro sanitario desde 1999 (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 1996).

En el mismo expediente se conoce una solicitud de nulidad de la patente No 2637 sobre la forma polimórfica II de la Olanzapina, aduciendo falta de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial. Además indica que dicha forma polimórfica es un descubrimiento y por tanto, no debería de gozar de protección según la legislación vigente.

Finalmente, muestra ejemplos de las diferencias en precio entre las dos diferentes marcas en conflicto según cotizaciones del mercado, y argumenta una afectación social y económica de la población en términos de acceso a los medicamentos para la población en general. 1999 (Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad, 1996).

Discusión

Entre las principales puntos relevantes de la información encontrada, es notable que no todas las personas involucradas en la temática afirman conocer el fenómeno, aunque si es una mayoría, no obstante, cuando se profundiza en el tema según se muestra en la Figura 21 existe una gran variabilidad sobre los conocimientos básicos o instrumentales sobre el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en Costa Rica.

Solamente un grupo de 4 personas muestra un dominio básico completo del fenómeno de Polimorfismo Farmacéutico en materia de patentes de invención en Costa Rica, en concordancia de esto existe una fuerte variación en las otras personas entrevistadas sobre el conocimiento básico de la temática.

A manera de ejemplo, dos personas OAC y KQB aducen conocer sobre litigios de patentes en Costa Rica, no obstante no conocen de afectaciones socioeconómicas del fenómeno, es decir, se deduce que para ellos los litigios no generan consecuencias socioeconómicas en Costa Rica (ver Figura 20).

No obstante, estas mismas personas si afirman que pueden existir afectaciones socioeconómicas como un aumento del costo de los medicamentos (ver Figura 21), lo cual indica una contradicción en este punto.

Por otra parte, NRA, ZPV y GCB, señalan que existen afectaciones a nivel socioeconómico al patentar polimorfos farmacéuticos, pero desconocen la existencia de infracciones o litigios sobre el tema, (ver Figura 21),

En razón de lo anterior solo existe un grupo de personas, VHOZ, CCA, LVM y RVZ, que domina ampliamente el tema, y conoce las afectaciones socioeconómicas, conoce los conceptos generales y conoce de litigios o infracciones que están sucediendo en Costa Rica con el fenómeno de Polimorfismo Farmacéutico y Patentes de Invención (ver Figura 21).

No obstante, de la información extraída en la doctrina parece deducirse claramente que existen otros actores que conocen plenamente del fenómeno como lo son los miembros de la Asociación Farmacéutica Nacional (ASIFAN), y los solicitantes de patentes de polimorfos farmacéuticos.

Es evidente igualmente, que ya existen y se están desarrollando litigios de patentes en relación con el fenómeno de polimorfismo por ejemplo los casos del expediente 5279 y existe una oposición para que solicitudes similares sean concedidas por ejemplo el expediente 8007(Costa Rica, Ministerio de Justicia y Gracia, Registro Nacional de la Propiedad,2005).

Es evidente también, que se necesita un amplio conocimiento técnico legal por parte de las personas expertas para poder dominar de manera instrumental, los conceptos del patentamiento de polimorfos farmacéuticos y sus afectaciones a

nivel socioeconómico ya que no todas las personas que conocen del tema pueden describir el fenómeno de forma completa, en este caso solo 4 de las diez personas entrevistadas lo lograron (ver Figura 21).

No existe un dominio completo del fenómeno en la actualidad en Costa Rica por parte de la mayoría de los involucrados, ya que solo cuatro personas de diez personas expertas manejan de manera completa el tema (ver Figura 21), no obstante las otras personas que no dominan el tema de forma completa podrían tener que emitir criterios respecto al mismo en algún momento de su vida profesional, por lo es importante definir los conocimientos mínimos que una persona experta debería tener para poder emitir criterio respecto al fenómeno en cuestión.

Resumen de los Resultados

En los resultados se lograron alcanzar los objetivos del estudio diagnóstico que pretendió esta investigación e igualmente se contestaron las preguntas de investigación que se plantearon en la investigación, como se describe en la Figura 22.

Objetivo	Logros Obtenido en la Investigación
Objetivo General Diagnosticar la situación actual en Costa Rica del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con efectos socioeconómicos en Costa Rica.	1) Se logró definir adecuadamente como deben agruparse las personas expertas involucradas en el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención para así facilitar futuros estudios en la temática. 2) Se logró obtener la información de

	<p>todas las fuentes involucradas que definieran el estado actual del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en Costa Rica y su relación con afectaciones socioeconómica-</p> <p>3) Se logró diagnosticar cuáles son los conceptos fundamentales que deben analizarse para realizar futuros estudios más profundos en la temática.</p> <p>4) Se logró establecer mediante la información recolectada el estado actual del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con afectaciones socioeconómicas en Costa Rica.</p>
<p>Objetivo Especifico Establecer los principales conceptos que relacionan el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención a nivel socioeconómico en Costa Rica mediante la recopilación y el análisis de las opiniones brindadas por diferentes grupos de personas expertas.</p>	<p>1) Se logró definir cuatro conceptos fundamentales (ver Figura 23) que relacionan el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y las afectaciones socioeconómicas en Costa Rica.</p> <p>2) Se logró que dichos conceptos surgieran a partir de la opinión y los criterios de los grupos de personas expertas participantes en la investigación.</p>
<p>Objetivo Especifico Establecer, mediante la información recopilada y el análisis de los criterios brindados por diferentes grupos de personas expertas cuales, son las ventajas y desventajas que relacionan el fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención con los posibles efectos socioeconómicas en Costa Rica</p>	<p>1) Se logró clasificar las opiniones y criterios de los grupos de personas expertas en ventajas y desventajas de patentar polimorfos farmacéuticos en Costa Rica</p> <p>2) Se logró enumerar 5 ventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, mediante la opinión y el criterio de personas expertas (ver Figura 19).</p> <p>3) Se logró enumerar 11 desventajas del patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica, mediante la opinión y el criterio de personas expertas (ver Figura 20).</p>

Figura 22. Resumen de logros por Objetivo de la presente investigación.

En la presente investigación se logró establecer un panorama actual del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención, así como su relación con posibles afectaciones positivas o negativas socioeconómicas en Costa Rica (ver Figura 22).

Para lograr cumplir con los objetivos y contestar las preguntas de investigación del presente estudio, se obtuvieron cuatro conceptos fundamentales que delimitan el tema del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención los cuales fueron extraídos de la doctrina, como de las entrevistas a tres grupos de personas expertas, como se muestra en la Figura 23.

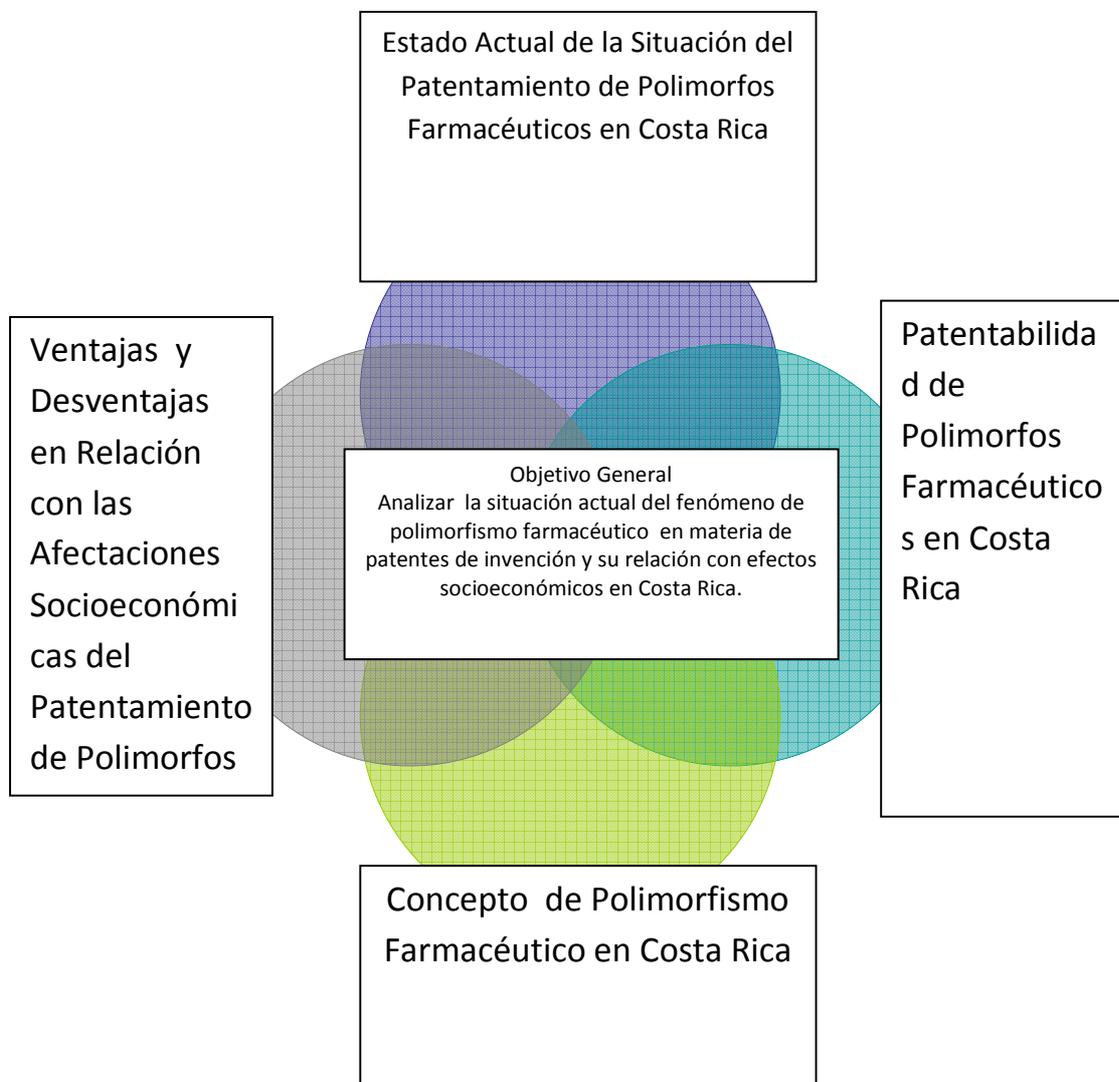


Figura 23 Resumen de los conceptos sobre polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con el objetivo general del estudio.

El Objetivo general de la presente investigación fue:

1) Diagnosticar la situación actual en Costa Rica del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con efectos socioeconómicos en Costa Rica.

La forma, en que se logró cumplir con el objetivo general en la presente investigación se resume en la Figura 22. Para cumplir con este objetivo y lograr su realización satisfactoria se planteó la pregunta principal del estudio que era:

¿Cuál es la situación actual de los criterios de personas expertas sobre los posibles efectos socioeconómicos del fenómeno de polimorfismo de sustancias medicamentosas en materia de patentes de invención en Costa Rica?

Esta se logró contestar mediante las entrevistas a grupos de personas expertas, y describiendo por medio de los resultados del apartado anterior cuál era la distribución de sus criterios, basados en las posiciones hacia los cuatro conceptos generales que surgieron del análisis. En especial se determinó que no todas las personas expertas manejan por completo todos los conceptos y solamente un grupo de cuatro personas expertas maneja de forma clara todos los conceptos del presente estudio (ver Figura 21).

Sobre los objetivos específicos el estudio logró alcanzar los mismos el primero se refiere a:

1) Establecer los principales conceptos que relacionan el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención a nivel

socioeconómico en Costa Rica mediante la recopilación y el análisis de las opiniones brindadas por diferentes grupos de personas expertas.

En el apartado de resultados se analizaron y agruparon mediante triangulación cuatro grupos de fuentes de información que representan los criterios externados por cinco grupos de personas involucradas directamente en el fenómeno, en la fuente doctrinal se develaron las posiciones de los solicitantes y de la industria nacional sobre los cuatro conceptos fundamentales de la Figura 21 que delimitan la situación actual del polimorfismo farmacéutico y sus afectaciones socioeconómicas en Costa Rica.

La pregunta secundaria para lograr este objetivo fue; ¿Cuáles son los principales criterios de personas expertas sobre los posibles efectos socioeconómicos del fenómeno de polimorfismo de sustancias medicamentosas en materia de patentes de invención en Costa Rica? Está fue contestada al sistematizar los criterios externados por el grupo de personas expertas por ejemplo en la Figura 17 y en la Figura 21.

Sobre el objetivo específico dos que señala

2) Establecer, mediante la información recopilada y el análisis de los criterios brindados por diferentes grupos de personas expertas cuales, son las ventajas y desventajas que relacionan el fenómeno del polimorfismo

farmacéutico en materia de patentes de invención con los posibles efectos socioeconómicas en Costa Rica.

Las Figuras 19 y 20 muestran una sinopsis de las ventajas y desventajas externadas por los grupos de personas expertas, las cuales fueron agrupadas posteriormente en dos grupos según si su afectación era principalmente a nivel social o económica.

Para una mejor comprensión de cómo se cumplieron los objetivos específicos, se puede visualizar en la Figura 22. Finalmente, la pregunta secundaria número dos que logró este objetivo fue:

¿Cuáles son las principales ventajas y desventajas externadas por diferentes grupos de personas expertas sobre el fenómeno del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con afectaciones socioeconómicas en Costa Rica?

Esta se contestó igualmente en las Figuras 19 y 20 donde se enumeran las ventajas y desventajas y posteriormente se analizan las mismas en función de sus afectaciones socioeconómicas en Costa Rica.

Capítulo 5

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el presente apartado, primeramente se enumeran las principales conclusiones del trabajo de investigación, determinando el diagnóstico de la situación actual del fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención en Costa Rica y su relación con afectaciones socioeconómicas y, finalmente, habrá un apartado donde se describen las principales recomendaciones que se pueden hacer en función de las conclusiones y los resultados encontrados del estudio.

Conclusiones sobre el Estado Actual del Fenómeno de Polimorfismo Farmacéutico y sus Afectaciones Socioeconómicas en Costa Rica.

A continuación se enumerarán las principales conclusiones que determinó el estudio:

Conclusión 1

La principal conclusión que se obtiene a partir de los resultados de la investigación, es que se pudo definir los cuatro conceptos básicos que permiten delimitar la situación actual del tema del polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención y su relación con afectaciones socioeconómicas en Costa Rica, dichos conceptos son

- a) El Concepto de polimorfismo Farmacéutico en Costa Rica.

b) La Patentabilidad de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica.

c) Determinación de las Ventajas y Desventajas en Relación con las Afectaciones Socioeconómicas del Patentamiento de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica.

d) El Conocimiento sobre el Estado Actual de la Situación del Patentamiento de Polimorfos Farmacéuticos en Costa Rica.

Conclusión 2

La segunda conclusión es que el estudio reveló que no todas las personas involucradas en el tema dominan los cuatro conceptos fundamentales y por tanto a falta de esto, no pueden argumentar criterios claros sobre todos los puntos, sino solamente sobre los que conocen. No obstante, existe al menos un grupo de cuatro personas que pudieron externar criterios claros y fundamentados sobre los cuatro conceptos fundamentales por lo que conocen la dimensión del fenómeno en Costa Rica.

Conclusión 3

Se concluye que el estudio determinó, según los criterios de los expertos, que el patentamiento de polimorfos farmacéuticos se podría dar bajo dos situaciones:

a) Cuando la solicitud de patente del polimorfo posea la misma fecha de prioridad que la molécula original patentada, o el polimorfo sea reclamado dentro de la misma solicitud que la molécula original.

b) Cuando el polimorfo no se encuentre de las siete redes cristalinas naturales preexistentes.

Según el criterio de las personas expertas que dominan las cuatro áreas conceptuales del fenómeno en estudio, si estos criterios no se cumplen, se estaría ante un proceso deductivo y no inductivo, por tanto un descubrimiento en razón de lo cual no tendría protección en materia de patentes de invención en Costa Rica.

Conclusión 4

Del estudio se concluye conclusión que se encontró una definición común de polimorfismo farmacéutico entre las personas que pudieron emitir un criterio claro sobre este concepto, la cual fue:

Fenómeno que ocurre cuando una molécula con interés farmacéutico posee al menos un cambio conformacional tridimensional en el espacio al que posee la misma molécula comúnmente en estado sólido.

Conclusión 5

Se concluye según el estudio realizado que existen dos patentes concedidas sobre polimorfos farmacéuticos, en especial la molécula Olanzapina

en Costa Rica, desde el año 2002 a favor de la empresa Eli Lilly and Company y que además existen numerosas solicitudes de patentes que buscan la protección sobre polimorfos farmacéuticos, de otras empresas.

Conclusión 6

Se concluye en la presente investigación que existe a la fecha de realización del estudio un litigio, por infracción de patente farmacéutica, entre las compañías Eli Lilly and Company y Productos Gutis S.A., además existe una solicitud de nulidad de la patente del polimorfo II de la Olanzapina No 2637 presentada por Productos Gutis S.A.

Conclusión 7

Se concluye que las diferentes personas expertas entrevistadas en el presente estudio coinciden en que existe una mayor cantidad de desventajas que de ventajas al patentar polimorfos farmacéuticos, y que las patentes de polimorfos farmacéuticos podrían presentar severas afectaciones negativas a nivel socioeconómico para los habitantes de Costa Rica, sus Instituciones en especial de Salud, y las empresas en especial los laboratorios nacionales, entre las que más destacan es en el aumento del costo de medicamentos, y el aumento de litigios e infracciones lo que retrasaría la entrada de productos multiorigen al mercado y por tanto disminuir el acceso y la oferta de medicamentos en Costa Rica.

***Recomendaciones Derivadas del Estudio Diagnóstico del Fenómeno
de Polimorfismo Farmacéutico y sus Afectaciones Socioeconómicas en
Costa Rica.***

De los resultados del estudio y las conclusiones se pueden enumerar una serie de recomendaciones para futuros estudios sobre el tema las mismas son:

Recomendación 1

Se recomienda realizar un estudio más amplio sobre el tema en el corto o mediano plazo donde puedan intervenir más personas involucradas en la temática y que el mismo pueda desarrollarse durante un período mayor de tiempo.

Recomendación 2

Otra recomendación importante es preparar una capacitación con profesionales que dominen los cuatro conceptos fundamentales sobre el polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención en donde participen todas las personas involucradas en el fenómeno, en especial usuarios, solicitantes de patentes, industria nacional, farmacéuticos, y personal del Registro Nacional de la Propiedad y del Tribunal Registral Administrativo.

Recomendación 3

3) Finalmente, una última recomendación es que las personas que no dominan todos los conceptos del Polimorfismo Farmacéutico en materia de

patentes de Invención, investiguen más sobre cada uno de los conceptos en los cuáles poseen falencias, más si se ven involucrados en dictar criterios en la materia, con el fin de orientar de la mejor manera el registro de Patentes y a los usuarios del mismo.

derechos conexos. Costa Rica. Recuperado el 30 de Julio de 2009, de:
<http://www.pgr.go.cr/scij>.

Costa Rica, Procuraduría General de la República, Sistema Costarricense de Información Jurídica. (1983). Ley No 6867. *Ley de patentes de invención, modelos y dibujos industriales, y modelos de utilidad*. Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://www.pgr.go.cr/scij>.

Costa Rica, Procuraduría General de la República, Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2000a). Ley No 7778. *Ley de biodiversidad*. Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://www.pgr.go.cr/scij>.

Costa Rica, Procuraduría General de la República, Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2000b). Ley No 8039. *Ley de procedimientos de observancia de los derechos de propiedad intelectual*. Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://www.pgr.go.cr/scij>.

Costa Rica, Procuraduría General de la República, Sistema Costarricense de Información Jurídica. (2000c). Decreto Ejecutivo No 15222 MIEM-J. *Reglamento de la Ley No 6867 ley de patentes de invención, modelos y dibujos industriales, y modelos de utilidad*. Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://www.pgr.go.cr/scij>.

Crookes, D. L. (1985). *US Patent No 4,521,431*. Estados Unidos de América. Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PALL&p=1&u=%2Fnetahtml%2FP>

TO%2Fsrchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1=4521431.PN.&OS=PN/4521431&RS=PN/4521431.

Doorman, F. (1991). *La Metodología del Diagnóstico en el Modelo de la Investigación Adaptativa*. Heredia, Costa Rica: Editorial universidad Nacional.

Dubra, J. (s.f.) *Manual de defensa de la competencia*. Montevideo, Uruguay: Ministerio de Industria y Comercio.

Estados Unidos, Food and Drug Administration CDER, F. F. (2007a). *Guidance for industry ANDAs: pharmaceutical solid polymorphism chemistry, manufacturing, and controls information*. Washington, Estados Unidos de América: Food and Drug Administration. Recuperado el 30 de Julio de 2009, de: <http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/Industry/default.htm>.

Estados Unidos, Corte Suprema de Justicia. (2007b). *KSR International Co vs Teleflex Inc et al*, Sentencia No 04-1350 (Corte Suprema de los Estados Unidos de América abril 30, 2007). Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://www.supremecourtus.gov/opinions/06pdf/04-1350.pdf>.

Figari, H., Gómez, H., y Zuñiga, M. (2005). Hacia una metodología para la definición del mercado relevante y la determinación de la existencia de posición de dominio. *Revista de la Competencia y Propiedad Intelectual*.

Grinell, R. (1997). *Social work and research and evaluation; quantitative and qualitative approaches* (5^a. ed.). Estados Unidos de América. Itaca E.E. Peacock Publishers.

Hernandez Sampieri, R., Fernández Collado, C., y Baptista Lucio, P. (2008).

Metodología de la Investigación (4^a. ed.). México: Mc Graw Hill.

Hilfiker, R. (2006). *Polymorphism in the pharmaceutical industry*. Londres,

Inglaterra: Editorial WILEY-VCH Verlag GmbH y Co. KgaA.

Iglesias, R. C., y González, G. M. (2006). *Diccionario de propiedad intelectual*.

Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid.

Lerma, L. (2008). Patentabilidad de los Compuestos Polimórficos, *Universidad*

Peruana Cayetano Heredia. Recuperado el 10 de Noviembre de 2008, de:
www.

indecopi.gob.pe/ArchivosPortal/boletines/recompi/castellano/articulos/prima-vera2007/LERMA.pdf.

Martin, A. (1969). *Fisicofarmacia*. México Distrito Federal, México: Editorial

Alhambra.

Martín, A., y Molina, E. (2006). Polimorfismo farmacéutico. *Offarm*, 25 (8), 94-100.

Organización Mundial del Comercio (1996). *Acuerdos sobre derechos de*

propiedad intelectual y comercio. Punta del Este, Uruguay: Organización
Mundial de Comercio.

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. (2007). *Manual para la escritura*

de patentes de invención. Buenos Aires, Argentina: Editorial Universidad
Austral.

Organización Mundial de la Propiedad Intelectual. (2008). *Understanding industrial*

property. Suiza: Organización Mundial de la Propiedad Intelectual.

- Organización Panamericana de la Salud. (2004). *Aspectos de los derechos de propiedad intelectual relacionado con el comercio (ADPIC) y acceso a medicamentos*. Managua, Nicaragua: Organización Panamericana de la Salud.
- Organización Panamericana de la Salud. (2006). *Salud Pública, Innovación y derechos de propiedad intelectual informe de la Comisión de Innovación y Salud Pública*. Washigton: Organización Panamericana de la Salud.
- Pacheco Molina, J. (2000). *Fundamentos de termodinámica*. San José, Costa Rica: Editorial Universidad de Costa Rica.
- Piatti, S. (2008). Criterios de análisis de patentes. Recuperado el 10 de noviembre, 2008, de:
www.deolhonaspateentes.org.br/media/file/Publicacoes/criterios_analisis_patentes.pdf.
- Price, B. J., Clitherow, J. W., y Bradshaw, J. (1978). *US Patent No. 4,128,658*. Estados Unidos de América. Recuperado el 30 de julio de 2009, de:
<http://patft.uspto.gov/netacgi/nphParser?Sect1=PTO1&Sect2=HITOFF&d=PAL&p=1&u=%2Fnetacgi%2FPTO%2Fsrchnum.htm&r=1&f=G&l=50&s1=4128658.PN.&OS=PN/4128658&RS=PN/4128658>.
- Rapela M., Schotz. G. (2006). *Innovación y propiedad intelectual en mejoramiento vegetal y biotecnología agrícola*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Heliasta Universidad Austral.

- Real Academia de la Lengua Española. (2000). *Diccionario Real Academia Lengua Española* (22^a. ed.). Madrid: Real Academia Lengua Española.
- Sanz Pedrero, P. (1994). *Fisicoquímica para farmacia y biología*. Madrid, España: Editorial Masson.
- Serrano Migallón, F. (2007). La propiedad intelectual su protección en México y el mundo. México Distrito Federal, México: Editorial Instituto de Mexicano de la Propiedad Intelectual.
- Tampa diez del Corral, A., Bosch Llado, J., Molins Grau, E., y Onrubia Miguel, M. D. (2000). *Patent No. WO/2000/001693*. Recuperado el 30 de julio de 2009, de: <http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2000001693>.
- Tellekson, D., Richadrson, E., y Lee, S. (2005). Strategic of attacking and defending pharmaceutical patents. A modern take on the art of war intellectual property. *Technology and Law Journal*, 17(12), 105-110.
- Unión de París. Procuraduría General de la República, Sistema Costarricense de Información Jurídica.(1886). Convenio de París Recuperado el 30 de Julio de 2009, de: <http://www.pgr.go.cr/scij>.

ANEXOS

Anexo A

Propuesta de entrevista para usar en la investigación

PROPUESTA DE ENTREVISTA PARA USAR EN LA INVESTIGACIÓN

Fecha:_____

Hora:_____

Lugar (Ciudad y sitio específico): _____

Entrevistador (a) : _____

Datos del Entrevistado .

Nombre Completo y dos apellidos

:_____

Edad : _____ Genero ; _____

Profesión : _____ Título académico más alto : _____

Año de Incorporación: _____ Lugar de Trabajo; _____

Puesto : _____ Correo electrónico ; _____

Instrucciones

La presente entrevista se enmarca en un estudio cualitativo explorativo diagnóstico, que busca relacionar el fenómeno de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención con posibles afectaciones socioeconómicas en Costa Rica. Los participantes seleccionados están distribuidos en tres diferentes grupos de expertos relacionados en el tema, que ayudarán a comprender los conceptos que relaciona al fenómeno de estudio con las posibles afectaciones socioeconómicas. Los datos recopilados serán usados en forma exclusiva para el presente estudio y no se indicarán los nombres de los entrevistados , se mantendrá la confidencialidad de los datos aquí suministrados y se utilizarán solo con el fin anteriormente expuesto.

Características y Consentimiento informado.

La presente entrevista se realizará de forma oral, y se grabaran los datos obtenidos en un respaldo digital para su posterior estudio y análisis. La duración

aproximada de la entrevista será de 30 minutos y los datos aquí recopilados serán confidenciales y solo se utilizarán para estructurar los conceptos centrales que responderán las preguntas de investigación del presente estudio.

Yo (Nombre y dos apellidos) _____ estoy conforme y comprendo los alcances de la presente entrevista, además autorizó el uso de la información recopilada para ser analizada y obtener los resultados y conclusiones que responderán las preguntas de investigación del presente estudio.

Firma _____ Número de cédula : _____

Preguntas:

- 1) ¿Conoce usted el tema de polimorfismo farmacéutico en materia de patentes de invención?
- 2) ¿Como definiría polimorfismo de moléculas farmacéuticas?
- 3) ¿Considera usted que las moléculas polimórficas son patentables en Costa Rica ¿
- 4) ¿Conoce usted casos de patentes de polimorfos en general?
- 5) ¿Conoce usted casos de patentes de polimorfos en Costa Rica?
- 6) ¿Conoce casos de litigios de patentes de polimorfos en general?
- 7) ¿Conoce casos de litigios de patentes de polimorfos en Costa Rica?
- 8) ¿Cree usted que el patentar polimorfos pueda crear afectaciones a nivel social y económico para los individuos que habitan Costa rica ?
- 9) ¿Puede enumerar cuales son estas afectaciones en orden de importancia?
- 10) ¿Cree usted que el patentar polimorfos pueda crear afectaciones a nivel social y económico para las empresas, organizaciones o instituciones nacionales?
- 11) ¿Puede enumerar cuales son estas afectaciones en orden de importancia?

- 12) ¿Conoce usted de afectaciones de tipo social o económico debido al patentamiento de polimorfos a nivel general?
- 13) ¿Conoce usted de afectaciones de tipo social o económico debido al patentamiento de polimorfos en Costa Rica?
- 14) ¿Cree usted que el patentamiento de polimorfos podría generar conflictos de infracción de patentes y con esto retirar a un producto genérico (multiorigen) del mercado?
- 15) ¿Cree usted que el patentamiento de polimorfos podría generar conflictos de infracción de patentes y con esto impedir o retrasar la entrada al mercado a un producto genérico (multiorigen) ?
- 16) ¿Cree usted que el patentamiento de polimorfos podría generar un aumento, disminución , o mantendrían igual los precios de un medicamento en el mercado?
- 17) ¿Cuáles son las causas de este posible aumento, disminución o mantención de precios de un medicamento en el mercado?
- 18) ¿Cree usted que el patentamiento de polimorfos podría generar un desabastecimiento, un mayor abastecimiento, un menor abastecimiento o no afectarían el abastecimiento de medicamentos de la seguridad social?
- 19) ¿Cuales ventajas o desventajas generaría el patentamiento de polimorfos farmacéuticos en Costa Rica?
- 20) ¿Conoce usted si existen solicitudes de polimorfos farmacéuticos en trámite en Costa Rica?

Observaciones:

Anexo B

Matriz para recopilar y procesar información de los documentos

MATRIZ PARA RECOPIRAR Y PROCESAR INFORMACIÓN DE LOS
DOCUMENTOS

Matriz No

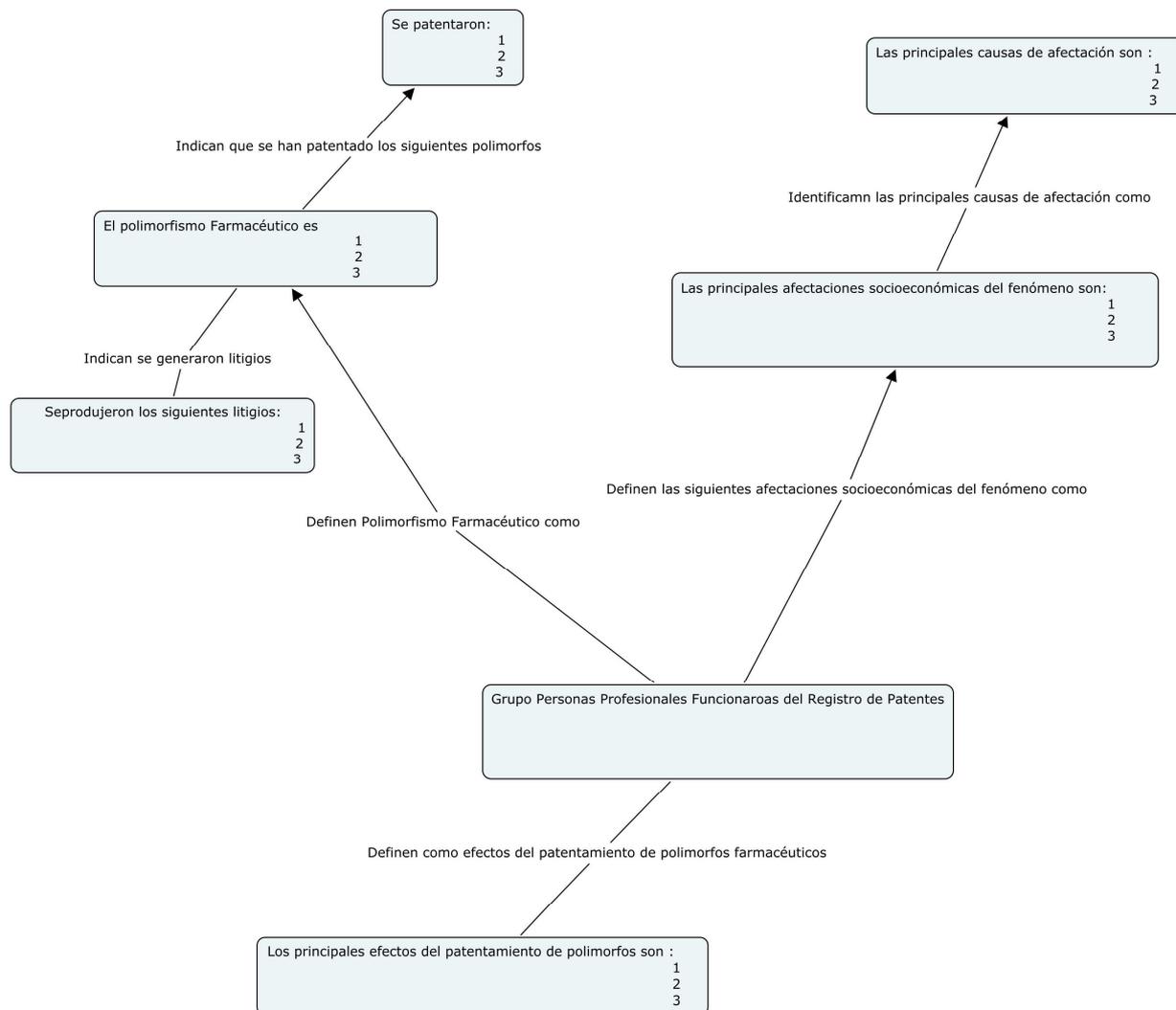
Concepto _____

No.	Documento No. o Localización de Documento	Título	Fecha de publicación DD/MM/AAAA
1			
2			
3			
4			
5			

Anexo C

Ejemplo de mapa conceptual para el análisis de información

EJEMPLO DE MAPA CONCEPTUAL PARA EL ANÁLISIS DE INFORMACIÓN



Anexo D

Cronograma de actividades del trabajo final de investigación

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO FINAL DE INVESTIGACIÓN

CALENDARIZACIÓN	PERÍODO/FECHA	ACTIVIDADES
1	23 /05/09 al 31/05/09	-Inicio del Trabajo final de Investigación -Selección de Tema - Escogencia Enfoques metodológicos - Escogencia Modalidades de investigación aplicada - Lectura Normas de la Estructura de la propuesta del TFG
2	31/05/09 al 09/06/09	-Reporte de: - Tema de investigación -Modalidad de Investigación aplicada - Enfoque metodológico del TFG
3	09/06/09 al 14/06/09	- Entrega de: -Carta firmada por las tres personas que aceptaron ser parte del Comité Asesor como profesor tutor o profesora tutora o como persona lectora -Currículum vitae de las tres personas

		<p>que aceptaron ser parte del Comité Asesor como profesor tutor o profesora tutora o como persona lectora</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diploma escaneado de los tres integrantes del Comité Asesor (CE) - Entrega de: <ul style="list-style-type: none"> -Lista de referencias (investigaciones o trabajos realizados dentro y fuera de Costa Rica) o fuentes de información que se usarán en el TFG. -Nombre del TFG. -Problema/preguntas de investigación, objetivos generales y específicos de TFG
4	14/06/09 al 21/06/09	<ul style="list-style-type: none"> -Revisión del Comité asesor de: <ul style="list-style-type: none"> -Lista de referencias (investigaciones o trabajos realizados dentro y fuera de Costa Rica) o fuentes de información que se usarán en el TFG. -Nombre del TFG. -Problema/preguntas de investigación,

		<p>objetivos generales y específicos de TFG</p> <p>-Comentarios Profesora.</p> <p>Entrega de:</p> <p>Avance Capítulo 1 impreso</p>
5	21/06/09 al 30/06/09	<p>-Entrega de:</p> <p>Avance Capítulo II</p>
6	30/06/09 al 05/07/09	<p>-Búsqueda de:</p> <p>-Referencias Bibliográficas</p>
7	30/06/09 al 15/07/09	<p>-Revisión de :</p> <p>Observaciones de los avances capítulo 1 y 2 con el Comité asesor.</p>
8	30/06/09 al 18/07/09	<p>-Entrega de:</p> <p>- Avance Capitulo 3 impreso</p> <p>-Correcciones Capítulo 1 y 2</p> <p>-Portada , resumen, anexos, lista de referencias.</p>
9	18/07/09 al 03/08/09	<p>-Redacción de:</p> <p>-Marco teórico</p> <p>-Correcciones y observaciones de:</p> <p>-Comité Asesor</p>

		-Profesora del Curso
10	18/07/09 al 08/08/09	-Entrega de: -Propuesta Final TFG Impreso.
11	08/08/09 al 18/08/09	-Correcciones de: -Propuesta final TFG Inicio de: - Investigación de Campo
12	08/08/09 al 28/08/09	-Validación de : -Instrumentos de Análisis de Información -Instrumentos Recolección de Información -Instrumentos de Procesamiento de la Información
13	28/08/09 al 24/09/09	-Inicio de: -Entrevistas -Búsqueda de Información
14	30/08/09 al 30/09/09	-Desarrollo de: -Procesamiento de Información -Análisis de Información

		<ul style="list-style-type: none"> -Revisión de: -Comité Asesor de Información recolectada -Comité asesor de procesamiento información recolectada -Comité asesor de análisis de la información
15	30/09/09 al 30/10/09	<ul style="list-style-type: none"> -Redacción de : -Resultados -Análisis de Resultados -Conclusiones
16	30/10/09 al 30/11/09	<ul style="list-style-type: none"> -Revisión y Corrección de: Comité Asesor de Resultados. Análisis de resultados y Conclusiones.
17	30/11/09 al 14/12/09	<ul style="list-style-type: none"> -Redacción de : Trabajo Final de Graduación Defensa de: -Trabajo Final de graduación