
RESOLUCION DEFINITIVA

Expediente 2017-0680-TRA-PI

Solicitud de patente de invención “hidrocloruro de N-{(1-S)-2-amin0-1-[(3-fluorofenil)metill]etil}-5-clor0-4-(4- cloro-1-metil-1h-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida”

NOVARTIS AG, apelante

Registro de la Propiedad Industrial (expediente de origen 2011-422)

Patentes, dibujos y modelos

VOTO 0067-2019

TRIBUNAL REGISTRAL ADMINISTRATIVO. San José, Costa Rica, a las catorce horas diez minutos del cuatro de febrero de dos mil diecinueve.

Conoce este Tribunal el recurso de apelación interpuesto por el licenciado **Néstor Morera Víquez**, mayor, casado una vez, abogado, titular de la cédula de identidad número 1-1018-0975, vecino de Heredia, en su condición de apoderado especial de la empresa **NOVARTIS AG**, sociedad organizada y existente bajo las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Suiza, en contra de la resolución dictada por el Registro de la Propiedad Industrial, a las 11:45:52 horas del 6 de setiembre de 2017.

Redacta la Juez Ortiz Mora, y;

CONSIDERANDO

PRIMERO. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. Que mediante escrito recibido el 8 de agosto de dos mil once, el licenciado Cristian Calderón Cartín, mayor, abogado, cédula de identidad número 1-800-402, en su condición de apoderado de la sociedad **GLAXOSMITHKLINE, LLC**, solicita se le conceda la inscripción de la patente de invención denominada **HIDROCLORURO DE N-{(1-S)-2-AMINO-1-[(3-**

FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-COLORO-4-(4-COLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-YL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO.

El **Registro de la Propiedad Industrial**, una vez emitidos los informes técnicos preliminares fase 1, fase 2 y el informe técnico concluyente con relación a la patente presentada, mediante resolución dictada a las 11:45:52 horas del 6 de setiembre de 2017, resolvió ... **POR TANTO** *Con sujeción a lo dispuesto en la Ley de Patentes...*; se resuelve: I. Denegar la solicitud de patente de invención denominada HIDROCLORURO DE N-{(1-S)-2-AMINO-1-[(3-FLUOROFENIL)METIL]ETIL}-5-COLORO-4-(4-COLORO-1-METIL-1H-PIRAZOL-5-YL)-2-TIOFENOCARBOXAMIDA CRISTALINO...

Respecto de lo resuelto el recurrente alega, que la invención se refiere a una forma cristalina específica, la sal clorhidrato de N-{(1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil}-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2 tioenocarboxamida, útil como inhibidor de AKT, particularmente en el tratamiento del cáncer y la artritis. Específicamente, la forma cristalina que tiene picos de difracción característicos a $14,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ y $32,4^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ en el difractograma de rayos X en polvo usando la radiación $K\alpha$ del Cu; la forma cristalina que tiene picos de difracción característicos a $25,1^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ y $25,7^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ en el difractograma de rayos X en polvo usando la radiación $K\alpha$ del Cu; y la forma cristalina que tiene picos de difracción característicos a $21,5^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ y $20,8^{\circ} \pm 0,3^{\circ}$ en el difractograma de rayos X en polvo usando la radiación $K\alpha$ del Cu.

Que conforme al Manual de Organización y Examen de Solicitudes de Patentes de Invención de las Oficinas de Propiedad Industrial de los países del Istmo Centroamericano y la República Dominicana (de ahora en adelante “Manual del Istmo”), la presente solicitud resulta inventiva a la luz del arte previo citado en la resolución recurrida.

En primer lugar, D1 es considerado como el arte previo más cercano a la presente invención, pues divulga compuestos de carboxamida heterocíclicos que son inhibidores de la actividad

de una o más de las isoformas de la serina/treonina quinasa. D1 a pesar de que describe más de 200 compuestos no divulga la forma cristalina de la presente invención, ya que el ejemplo 96 que se considera el más cercano, solo reclama la forma amorfa del compuesto reclamado en la presente invención, más no la forma cristalina. Cualquier persona medianamente versada en la materia entendería que una forma amorfa, es un sólido en el que las partículas que conforman el sólido carecen de una estructura ordenada, mientras que una forma cristalina se refiere a un sólido que tiene una estructura periódica y ordenada. Por lo tanto, D1 no divulga formas polimorfos del compuesto como se reclama en la presente invención.

El Registro ignora los efectos de las formas cristalinas de la presente invención, lo que lleva a que sus conclusiones frente al análisis inventivo sean equivocadas. Adicionalmente, el Registro se equivoca al sostener que no se revela cuál es el aporte tecnológico que se proporciona, ya que el compuesto cristalino de la presente invención proporciona ventajas sobre su forma amorfa, ya que se formula en formas de dosificación farmacéuticas con mayor facilidad (particularmente comprimidos) y tiene una estabilidad química mejorada.

En particular, la forma cristalina de la presente invención fue investigada para mejorar la estabilidad termodinámica del compuesto de la invención. Existen múltiples formas del compuesto clorhidrato de N-((1S)-2-amino-1-[(3-fluorofenil)metil]etil)-5-cloro-4-(4-cloro-1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxamida, sin embargo, la forma 1 (forma anhidra) es termodinámicamente más estable y tiene un alto equilibrio en la solubilidad (a 37°C) en agua y en diferentes medios biorelevantes. La forma de la presente invención es no higroscópica y absorbe menos del 0.5% de humedad sobre un rango de humedad relativa de 5 a 90% con ningún cambio inducido por la humedad, lo que fue evaluado por difracción de rayos X en polvo. Continua manifestando el apelante e indica que para llegar a la forma cristalina de la presente invención fue necesario evaluar alrededor de 15 sales diferentes, dentro de los ácidos analizados se encontraron sulfúrico, fosfórico, mésico, tósico, acético, succínico, adípico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, málico, malónico y láctico, lo que llevó a identificar que las sales cristalinas de hidrocloreto, acetato, fumarato y tosilato fueron caracterizadas

exitosamente, sin embargo, sólo dos sales fueron encontradas aceptables, con base en el punto de fusión y la no higroscopicidad.

Adicionalmente a los perfiles de solubilidad-pH en buffers USP, la solubilidad de la forma cristalina de la presente invención fue evaluada en fluidos gástricos, fluido intestinal simulado en condiciones de alimento y ayuno. El equilibrio de la solubilidad fue excepcionalmente alta (~30 mg/mL) sin el impacto negativo esperado para los biofarmacéuticos. De acuerdo con lo anterior, la forma cristalina de la presente invención es altamente soluble. Lo anterior evidencia la presencia de un efecto técnico diferente proporcionado por compuestos que son completamente diferentes a los divulgados por el arte previo, lo cual además demuestra las ventajas proporcionadas por la presente invención.

Por consiguiente, el problema técnico que resuelve la invención consiste en modificar el ejemplo 96 de D1 para proporcionar estabilidad química y termodinámica mejorada, bajo nivel de higroscopicidad y solubilidad alta en medios bio-relevantes.

El Registro no identifica de manera adecuada las divulgaciones del arte previo citado e ignora las divulgaciones específicas de los documentos citados, dado que la solución a dicho problema técnico no resulta obvia a partir de D1, pues no existe motivación para que una persona medianamente versada en la materia elija el compuesto particular del ejemplo 96 para desarrollar formas cristalinas. Incluso, si la persona medianamente versada en la materia hubiera elegido el ejemplo 96, no es posible predecir de manera obvia que se podría obtener una forma cristalina funcional a partir de dicho ejemplo y que adicionalmente, dicha forma cristalina tuviera las características estructurales de las reivindicaciones 3 a 5, es decir los picos de difracción reclamados en la presente invención.

En cuanto a D2 a D6, estos documentos son revisiones generales que se refieren a enfoques teóricos para la caracterización de sólidos farmacéuticos, técnicas de cristalización y métodos de rutina para escaneo polimórfico y consideraciones termodinámicas, cinéticas y

estructurales del polimorfismo en la industria farmacéutica. Específicamente, D3 describe en sus párrafos iniciales que “las sustancias farmacológicas sólidas exhiben una extensa y ampliamente impredecible variedad de propiedades de estado sólido”

D4 también argumenta en sus párrafos iniciales que “la investigación sobre el polimorfismo está llena de dificultades únicas debido a la sutileza de las transformaciones polimórficas y a la formación inadvertida de pseudopolimorfos”.

De acuerdo con lo anterior, el Registro ignora las divulgaciones de los documentos D2 a D6, y en particular el hecho de que el polimorfismo es un arte completamente impredecible que trae consigo un gran número de dificultades que no es posible resolver de manera obvia. Por lo tanto, el Registro se equivoca cuando señala por ejemplo que “El experto en la materia también sería consciente de D4 en el que se refiere a los ejemplos de polimorfismo que son comunes en compuestos de interés para la industria farmacéutica y que la investigación del polimorfismo es una práctica en la industria farmacéutica,” ya que aunque dichos documentos proporcionan enseñanzas generales, éstas no son suficientes para que la persona medianamente versada en la materia llegara a las formas cristalinas de la presente invención, sin necesidad de una experimentación adicional.

En el presente caso, claramente las características técnicas esenciales de los compuestos reclamados son inesperadas, y los efectos técnicos logrados al tratarse de compuestos diferentes que muestran actividad inhibitoria de CETP, representan una clara evidencia de su nivel inventivo teniendo en cuenta lo establecido por el Manual del Istmo.

Las conclusiones a las que llega el Registro respecto a la falta de nivel inventivo de la presente invención sólo son posibles mediante el análisis en retrospectiva de la presente invención, es decir, el análisis del nivel inventivo de la presente invención con la ayuda o sesgado por la información que la misma invención proporciona. Este tipo de análisis se contrapone a las disposiciones del Manual del Istmo al establecer que “Se debe tener en cuenta que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de

partida la misma invención. Por lo tanto, el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”

Lo anterior es particularmente relevante para el caso en cuestión, pues la presente invención proporciona una forma cristalina que no era conocida antes de ésta. Por lo tanto, podría pensarse que una vez se identifica dicha forma cristalina a partir de la lectura del capítulo descriptivo de la presente invención, su obtención podría hasta parecer evidente. Sin embargo, el verdadero reto en el análisis de nivel inventivo de la presente invención es, una vez leído su capítulo descriptivo, ponerse en el lugar o momento en el que no se tenía conocimiento de dicha forma cristalina, esto es, antes de la presente invención. Sin embargo, antes de la invención (como se encontraban los inventores de la presente solicitud) dicha forma ni siquiera era pensable, puesto que el arte previo enseña compuestos con formas amorfas completamente diferentes.

En conclusión, D1 y D2 a D6, solos o en combinación y considerando su contexto, no constituyen enseñanzas o motivaciones suficientes como para que cualquier persona medianamente versada en la materia pudiera desarrollar los compuestos particulares aquí reclamados.

A su vez, indica el apelante, que el Registro contraviene el criterio del honorable Tribunal vertido en el voto 1075 de 2015, mediante el cual se ha establecido que no es técnicamente correcto conceder una patente para un determinado compuesto y ampliar la protección proporcionada a todas las posibles formas cristalinas. La decisión mencionada destaca que la protección de un polimorfo a través de una patente debe ser otorgada para (i) nuevas formas cristalinas, (ii) proporcionando una ventaja inesperada una solución a un problema técnico desconocido. En el presente caso, el polimorfo reclamado es un nuevo producto, y los cristales no son una propiedad inherente del compuesto descrito en el arte previo. Sin duda, las técnicas analíticas no pueden predecir si existen polimorfos o, si existen, si éstos son

separables, estables y aún menos cuáles serán sus características fisicoquímicas o biológicas precisas. Los argumentos que sostienen que los materiales polimórficos son el resultado de tareas superficiales y rutinarias son inaceptables, ya que estas afirmaciones indican que las formas polimórficas no son materia patentable per se, en contradicción de lo establecido en el voto citado del honorable Tribunal. Por el contrario, el polimorfo de la presente invención es un producto nuevo e inventivo, puesto que la intervención humana y la creatividad eran necesarias para producirlo, además, la técnica anterior no hace obvias las etapas y condiciones necesarias para obtenerlo o sus beneficios específicos. Por todo lo anterior, considero que ha quedado desvirtuada la objeción acerca del nivel inventivo en el presente caso.

Finalmente, a título de mera referencia indica que, para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento el privilegio de patente en Australia, Canadá, Chile, China, Corea del Sur, Estados Unidos, Eurasia, Filipinas, Israel, México, Perú y Taiwan. Por lo expuesto el apelante considera que la presente invención cumple con el requisito de nivel inventivo y solicita como prueba para mejor resolver un informe técnico de segunda instancia.

SEGUNDO. A la substanciación del recurso se le ha dado el trámite que le corresponde y no se han observado causales, defectos u omisiones que pudieren haber provocado la indefensión de los interesados, la nulidad o la invalidez de lo actuado, dictándose esta resolución, previas las deliberaciones de rigor.

TERCERO. EN CUANTO A LOS HECHOS PROBADOS. Este Tribunal advierte como hechos útiles para la resolución de este asunto, que tengan el carácter de hechos probados, los siguientes:

1.- Que en el Informe técnico preliminar primera fase, firmado en fecha 2 de junio de 2016, por el examinador Doctor Freddy Arias Mora, obtuvo como resultado que la solicitud no

cumple con los requisitos establecidos en los artículos 1 y 6 de la Ley de Patentes Dibujos y Modelos Industriales y Modelos de Utilidad. Que las reivindicaciones 2 y 44 no cumplen con claridad ni con suficiencia. Además, las reivindicaciones 4 a 40 y 45 a 49 consisten en método de tratamiento, que se encuentra excluido de patentabilidad en Costa Rica (folios 44 a 47 expediente de origen).

2.- Que el Informe técnico preliminar segunda fase, firmado el 23 de enero de 2017, por el examinador Doctor Freddy Arias Mora, no recomienda la concesión de la solicitud de la patente ya que no cumple con el nivel inventivo del artículo 2 de la Ley 6867, y como observaciones indica: las reivindicaciones 1 a 5 no cumplen con nivel inventivo (folios 60 a 67 expediente de origen).

3.- Que en el Informe técnico concluyente, firmado el 3 de julio de 2017, por el examinador Doctor Freddy Arias Mora, no se recomienda la concesión de solicitud de la patente ya que las reivindicaciones 1 a 5 no cumplen con nivel inventivo en contravención del artículo 2 de la Ley 6867 (folios 79 a 85 expediente de origen).

4- Que mediante dictamen técnico en respuesta a prueba para mejor resolver ordenada en resolución de las nueve 9 del 15 de junio de 2018 (folio 102 legajo), el examinador Doctor German Leonardo Madrigal Redondo deniega recomendar la concesión de la Patente, y rechaza la protección para materia de las reivindicaciones de la 1 a la 5, por considerarse que no cumplen con los requisitos de claridad, suficiencia, novedad, nivel inventivo, aplicación industrial. Además, contiene materia no patentable, según lo establecen los artículos 1, 2 y 6, de la Ley de Patentes Dibujos y Modelos Industriales y Modelos de Utilidad. (folios 133 a 175 legajo de apelación).

CUARTO. EN CUANTO A LOS HECHOS NO PROBADOS. Este Tribunal no advierte como hechos útiles para la resolución de este asunto, que tengan el carácter de hechos no probados.

QUINTO. SOBRE EL FONDO DEL ASUNTO. En el artículo 1° de la Ley de Patentes de Invención, Dibujos y Modelos Industriales y Modelos de Utilidad, 6867 de 25 de abril de 1983 y sus reformas (en adelante Ley de Patentes) define una invención como “... *toda creación del intelecto humano, capaz de ser aplicada en la industria, que cumpla las condiciones de patentabilidad previstas en esta ley...*” puede tratarse de “... *un producto, una máquina, una herramienta o un procedimiento de fabricación y estará protegida por la patente de invención...*”. Asimismo, excluye la materia que no se considera invención y las que aun siendo invenciones no resultan patentables.

En este mismo sentido, en el inciso 1) del artículo 2 de esta misma Ley se define que una invención es patentable si cumple con los requisitos de **novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial**. Respecto de otros requisitos de patentabilidad, en el **artículo 6** de esa misma norma se establecen las características de **claridad y suficiencia**, por cuanto en su inciso 4) dispone que en la descripción de la solicitud de patente se debe especificar *la invención de manera suficientemente clara y completa, para poder evaluarla y para que una persona versada en la materia técnica correspondiente pueda ejecutarla.*

Siempre en relación con el examen de fondo, en los incisos 3) y 4) del artículo 13 del mismo cuerpo normativo, se dispone que dentro del mes siguiente a la notificación que dirija el Registro de la Propiedad Industrial al solicitante, informándole de las recomendaciones hechas por el perito examinador en el estudio de fondo, debe el interesado proceder a corregir, completar, modificar o dividir su solicitud, observando lo prescrito en el artículo 8 de esa misma legislación. En caso de que no se cumpla con lo prevenido o que, a pesar de responder esa prevención, no se satisfagan las condiciones previstas en el artículo 1, el Registro denegará la patente.

El artículo 2 de la Ley de Patentes de Invención, Dibujos y Modelos Industriales y Modelos de Utilidad, 6867 de 25 de abril de 1983 y sus reformas (en adelante Ley de Patentes), es

claro en establecer que para la concesión de una patente se debe cumplir con los requisitos de novedad, actividad inventiva y aplicabilidad industrial. Para la verificación de tales requisitos, el artículo 13 inciso 2) de la citada Ley, autoriza para que el Registro en la fase de calificación o examen de fondo de una solicitud de patente de invención, pueda requerir la opinión de centros sociales, de educación superior, científicos, tecnológicos o profesionales, nacionales o extranjeros, o de expertos independientes en la materia y ésta “... *resulta fundamental y determinante para el dictado de una resolución administrativa acertada y sustancialmente conforme con el ordenamiento jurídico, toda vez, que en estos casos se deben analizar, estudiar y ponderar extremos eminentemente técnicos y científicos que exceden los conocimientos ordinarios del órgano administrativo decisor y competente. En tales supuestos, resulta de vital importancia que el órgano decisor y su contralor jerárquico o no jerárquico se hagan asistir y fundamenten sus apreciaciones de orden jurídico en una experticia que aborde los aspectos técnicos y científicos. ...*” (**Sección Tercera del Tribunal Contencioso Administrativo, Voto No. 650-02 de las 9:15 horas del 9 de agosto de 2002**).

En el presente caso, y analizadas por primera y segunda vez (fase 1 y fase 2) técnicamente las reivindicaciones de la invención presentada para otorgamiento de patente, que se solicitó por parte de la empresa gestionante, una vez rendido el Informe Técnico Preliminar – Fase 1, se concluyó que esta no cumplía con el requisito de nivel inventivo. Según el primer Informe Técnico Preliminar – Fase 1, emitido por el Doctor Freddy Arias Mora, examinador externo de la Oficina de Patentes de Invención, del análisis técnico, se dictaminó entre otros aspectos, los siguientes:

... Las reivindicaciones 2 y 44 no cumplen con claridad ni con suficiencia. Además, las reivindicaciones 4 a 40 y 45 a 49 consisten en método de tratamiento, que se encuentra excluida de patentabilidad en Costa Rica (ver (folios 44 a 47 expediente de origen)).

Según el segundo Informe Técnico Preliminar – Fase 2, emitido por Doctor Freddy Arias Mora, del análisis técnico, se dictaminó entre otros aspectos, los siguientes:

... Vista la contestación al informe técnico preliminar fase 1, donde el solicitante presenta un juego de reivindicaciones modificadas. El solicitante argumenta que las enmiendas propuestas hacen que las reivindicaciones cumplan con el requisito de patentabilidad. La solicitud describe la preparación del compuesto (I) en forma cristalina (ejemplos 1 y 2) y muestra que es menos higroscópica que la forma amorfa (ejemplo 6). La solicitud indica además que la forma cristalina supuestamente tiene una estabilidad mejorada y por lo tanto, es más fácilmente formulada en formas de dosificación farmacéuticas. En vista de D1, el problema técnico a resolver con la solicitud es la provisión de una forma alternativa, mejorada del compuesto (I) de D1. El experto en el campo del desarrollo de fármacos habría sido consciente del conocimiento del estado del arte reflejado en D2 a D6.

A partir de los conocimientos generales, el experto en la materia conocería en primer lugar que los principios activos farmacéuticos proporcionan ventajas en forma cristalina, entre otras cosas porque generalmente son los más fáciles de aislar, purificar, secar y, en un proceso discontinuo, manipular y formular, como se describe en D2.

Por esta razón, en D5 se detalla que en los procesos de formulación se hace todo lo posible para asegurar un alto grado de cristalinidad.

El experto en la materia también sería consciente de D4 en que se refiere a los ejemplos de polimorfismo que son comunes en compuestos de interés para la industria farmacéutica y que la investigación del polimorfismo es práctica rutinaria en la industria farmacéutica.

Se deduce de lo anterior que el experto en la materia implicado en el desarrollo del compuesto (I) de D1, como parte de sus tareas rutinarias, cristalizará el compuesto (I) y explorará sus formas de estado salino. Si tal trabajo rutinario produce otra forma de

estado salino, como por ejemplo la forma cristalina reivindicada o cualquier otra forma, entonces su provisión no implica una actividad inventiva.

Considerando lo descrito en D5 se observa que el experto también habría sido consciente de que las formas amorfas son generalmente conocidas como menos estables y absorben agua más extensamente que sus contrapartes cristalinas.

La disposición de la forma cristalina de las reivindicaciones 1 a 5 es, por lo tanto, una solución obvia del problema técnico como se ha definido anteriormente.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 5 no cumplen con nivel inventivo... (folios 60 a 67 expediente de origen).

Así, trasladados dichos informes a la empresa solicitante, ésta contesta por escritos presentados ante el Registro de la Propiedad Industrial en fechas 15 de julio de 2016 y, 10 de marzo de 2017, por lo que lo allí expresado fue objeto de un nuevo análisis por parte del examinador técnico, Doctor Freddy Arias Mora, quien dictaminó en Informe Técnico Concluyente, dando respuesta a la contestación de los Informes Técnicos Preliminares, entre otros aspectos, los siguientes:

...Vista la contestación al informe técnico preliminar fase 2, donde el solicitante mantiene las reivindicaciones del informe técnico anterior.

La solicitud describe la preparación del compuesto (I) en forma cristalina polimorfo (ejemplos 1 y 2) y muestra que es menos higroscópica que la forma amorfa (ejemplo 6).

La solicitud indica además que la forma cristalina tiene una estabilidad mejorada y por lo tanto, es fácilmente formulada en formas de dosificación farmacéuticas. Como ventajas inesperadas se señala en la contestación, la buena solubilidad en medios bio-relevantes y un bajo nivel de higroscopicidad con respecto a la forma amorfa.

En vista de D1, el problema técnico a resolver con la solicitud es la provisión de una forma alternativa, mejorada del compuesto (I) de D1. Es ampliamente descrito, en el estado del arte, los conocimientos generales con respecto a las ventajas de los

principios farmacéuticos en forma cristalina, entre otras cosas porque generalmente son los más fáciles de aislar, purificar, secar y, en un proceso discontinuo, manipular y formular, como se describe en D2.

Por esta razón, en D5 se detalla que en los procesos de formulación se hace todo lo posible para asegurar un alto grado de cristalinidad.

El experto en la materia también sería consciente de D4 en que se refiere a los ejemplos de polimorfismo que son comunes en compuestos de interés para la industria farmacéutica y que la investigación del polimorfismo es una práctica en la industria farmacéutica.

De hecho, el experto también sabría de los requisitos reglamentarios para proporcionar información sobre la aparición de formas polimórficas, híbridas o amorfas de una sustancia farmacológica (D3, página 945, columna izquierda, párrafos 1 y 2).

Por otra parte, estaría familiarizado con técnicas de cristalización y métodos para el cribado polimórfico por cristalización a partir de una gama de disolventes diferentes bajo diferentes condiciones, como se detalla en D2.

La disposición de la forma cristalina de las reivindicaciones 1 a 5 y sus efectos mejorado con respecto al arte previo, son una solución obvia del problema técnico.

Por lo tanto, las reivindicaciones 1 a 5 no cumplen con nivel inventivo (ver folios 79 al 85 del expediente de origen).

Luego de lo cual procede el Registro al dictado de la resolución final, denegando la concesión de la patente de invención solicitada, siendo aceptada la tesis del examinador técnico en su Informe Técnico Concluyente.

Asimismo, con respecto al Informe rendido en esta instancia por el doctor German Leonardo Madrigal Redondo, como prueba para mejor resolver, ha quedado claro que debe rechazarse la protección de las reivindicaciones de la 1 a la 5, por considerarse que no cumplen con los requisitos de unidad de invención, claridad, suficiencia, novedad, nivel inventivo y

aplicación industrial; además de que contienen materia no patentable, por lo que no llenan las características de patentabilidad de los artículos 1, 2 y 6 de la Ley 6867.

El informe técnico realizado en segunda instancia como prueba para mejor resolver fue trasladado al recurrente mediante resolución de las 8:30 horas del 5 de noviembre de 2018, y este no se manifestó respecto al mismo. Este informe determinó que no se puede conceder la patente solicitada, ampliando los motivos de denegatoria de primera instancia en el siguiente sentido:

“La solicitud **presenta defectos de claridad** que afectan de manera directa la materia de protección reivindicada, debido a que está relacionada con falta de cumplimiento básico de los requisitos de patentabilidad.

Con respecto a la **suficiencia** el recurrente aporta en sus alegatos información adicional a la indicada en la descripción para soportar sus argumentos. Este hecho es una ampliación inadecuada de lo descrito originalmente por lo que no puede ser aceptada como argumento válido ya que no fue indicada en el momento procesal adecuado, la descripción presentada inicialmente es incompleta por tanto no permite dar suficiente soporte a las reivindicaciones reclamadas.

Ninguna de las reivindicaciones de 1 a 5 en su parte caracterizadora establece ninguna mejora técnica, ni indican cuál es su aplicación industrial.

Las mejoras en la estabilidad, mencionadas por el recurrente, de un producto farmacéutico, no están soportadas ya que la estabilidad es un concepto intrínseco a cualquier producto farmacéutico con acción terapéutica. El concepto “estabilidad mejorada” es totalmente subjetivo y se basa en la apreciación del solicitante, y no es un hecho objetivo que establece la técnica previa y la legislación vigente en el tema. Esto se basa en el principio de integridad de la legislación.

Las reivindicaciones 1 a 5 describen polimorfos farmacéuticos de la sal clorhidrato de N- {(1-s)-2-amino-1-[(3-fluorfenil) metil] etil} -5-cloro-4-(4-cloro-1-metil- 1 h-pirazol-5-il)-2-tiofenocarboxina y un procedimiento de elaborar una composición farmacéutica

con dicho polimorfo, con aplicaciones ya conocidas a nivel terapéutico en el arte previo y formar de preparar composiciones de esta entidad química ya conocidas en el arte previo, que son segundos usos.

Las reivindicaciones de 1 a 5 se consideran cambios de forma o dimensión, porque cambian de forma arbitraria los sustituyentes y además no especifican como están conformados las formulaciones siendo tan generales que pueden incluir cualquier excipiente ya conocido en el arte previo. Además, son yuxtaposiciones porque se cambian, suman o sustituyen de forma sumativa y arbitraria los excipientes en la composición.

En el caso de las sustancias amorfas no existe celda cristalina por tanto no hay impedimento de ingreso e interacción con otras sustancias como el agua, he ahí la mayor capacidad de higroscopicidad y de reaccionar por ejemplo mediante hidrolisis y oxidación, o reducción, como también otras reacciones de descomposición. Las afirmaciones hechas por el apelante en ese sentido para justificar la patentabilidad de dichas reivindicaciones es inexacto ya que son actos esperados y comunes para el experto medio.

Otra afirmación inexacta es que las técnicas analíticas no permiten predecir las características fisicoquímicas de las formas cristalinas, lo cual no es correcto ya que en la literatura y en la práctica es común predecir no solo las formas cristalinas, sino caracterizarlas y producirlas.

El recurrente indica un hecho incorrecto sobre la acción biológica de los polimorfos ya que esta se lleva a cabo en disolución y no a nivel sólido por tanto este argumento no es aplicable a diferentes formas cristalinas amorfas.

Los argumentos planteados por el apelante confirman que la materia en cuestión es un descubrimiento, porque el polimorfo pertenece a una misma entidad química según lo establece la ley, por lo que a pesar de un cambio de acomodamiento en el espacio mantiene sus propiedades químicas, estructura y grupos funcionales.

En el caso que se analiza la denegatoria no contradice el voto 1075 citado por el recurrente ya que se refería a un polimorfo nuevo. Es claro que un polimorfo es nuevo si no existe en el arte previo, o no exista previamente en la naturaleza en alguna de las 7 redes cristalinas básicas en las cuales cristaliza espontáneamente cualquier sustancia conocida en la naturaleza. Mientras que, en el presente caso, el efecto reclamado no es inesperado, ni ventajoso, ni no obvio. Siendo todo lo contrario común y esperado por el experto medio en la materia y lo divulgado en el arte previo, sobre la estabilidad, y la higroscopicidad de sustancias amorfas, cristalinas y sales.

En los argumentos del solicitante se observan varias contradicciones, en primer lugar acepta que la molécula existe antes de la prioridad de la presente solicitud, en segundo lugar confunde los conceptos de invención y descubrimientos, si bien el ADPIC señala que debe darse protección a todas las invenciones que cumplan con las características de patentabilidad no pueden tomarse en cuenta la materia que no es invención como los descubrimientos, segundos usos, cambios de forma o dimensión obvios, yuxtaposiciones, entres otros.

Es claro que existen invenciones relacionadas con polimorfos como lo resalta el voto 1075 pero también hay otras que no lo son como también lo ha afirmado el Tribunal en votos posteriores.

Los documentos relevantes encontrados afectan la novedad y el nivel inventivo de la solicitud presentada.

En conformidad con el análisis efectuado se rechaza la protección para materia de las reivindicaciones de la 1 a 5, por considerarse que no cumple con los requisitos de claridad, suficiencia, novedad, nivel inventivo, aplicación industrial. Además, contiene materia no patentable, según lo establecen los artículos 1, 2 y 6 de la ley 6867, no cumple con las características de patentabilidad.

Sobre el polimorfismo en el ámbito de las patentes se ha indicado que:

El polimorfismo y el isomerismo son propiedades inherentes a la materia, por lo cual no es posible crear un polimorfo o un isómero. En el momento que el compuesto químico es sintetizado y tiene la capacidad de presentar cualquiera de estas dos propiedades, lo único que puede hacer quien investigue esta materia, es descubrir su presencia, no inventar un polimorfo o un isómero. Para aceptar la patentabilidad de una forma cristalina diferente o de un isómero, deben encontrarse en la misma solicitud, o reivindicar la misma fecha de prioridad, que el compuesto original y novedoso.” (Rolando Jesús Vargas Zúñiga, Diagnóstico del Criterio de los Peritos para Examinar las Patentes Farmacéuticas y Comparación con Directrices de Oficinas de Patentes de Otros Países. Propuesta de una Guía Unificada para Realizar esta Evaluación, Trabajo Final de Graduación para optar al grado de Magister en Propiedad Intelectual, Universidad Estatal a Distancia, 2010, pág. 100).”

Así las cosas, el perito en el informe indica que lo solicitado es inviable por carecer de claridad, suficiencia, novedad, nivel inventivo, aplicación industrial, lo cual considera este Tribunal es el enfoque correcto, ya que el cambio que ha de sufrir el compuesto mediante el polimorfismo deviene de actividad humana, por lo tanto, no estaríamos ante un mero hallazgo, pero sí ante una actividad sin nivel inventivo. Profundizando sobre este requisito, punto central del presente asunto, es importante incorporar que el **Manual de la OMPI de Redacción de Solicitudes de Patente** señala que “...*la invención no debe resultar evidente para una persona con conocimientos normales en el campo científico/técnico de la invención, o sea, un experto en la materia.*” (**Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, Ginebra, s.f., pág. 23**). A su vez, **Guillermo Cabanellas de las Cuevas** indica que:

“Para que una tecnología implique actividad inventiva ha de ir más allá de lo que una persona versada en la materia correspondiente inferiría del estado de la técnica pertinente. Lo determinante para que exista invención patentable no es solamente la

creación de algo nuevo, sino que ese algo no pueda alcanzarse mediante la simple aplicación de los conocimientos que ya integran la rama de la técnica a la que corresponde la pretendida invención.” (**Derecho de las Patentes de Invención, Heliasta, Buenos Aires, 2^{da} edición, 2004, pág. 757**).

Sobre el polimorfismo en el ámbito de las patentes farmacéuticas, se ha pronunciado la doctrina especializada:

“El polimorfismo es una característica del estado sólido que presenta la gran mayoría de las drogas utilizadas en la industria farmacéutica (principios activos y excipientes).

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.

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.

Aunque siempre se ha dicho que la aparición de un nuevo polimorfo es impredecible, la especialista Katriona Knapman revela que recientes desarrollos en química

computacional permiten predecir posibles formas polimórficas basadas únicamente en la estructura molecular de la droga. No se puede predecir si todas podrán ser sintetizadas, ni en qué momento se harán presentes, pero sí puede conocerse su existencia.

En la *Comunidad Andina* no existe norma escrita, aunque sí un criterio formado de no conceder patente a polimorfos por falta de actividad inventiva.” (**Susana Piatti, Criterios de Análisis de las Patentes Farmacéuticas, en AAVV, Propiedad Intelectual y Medicamentos, Editorial B de F Ltda., Buenos Aires, 2010, págs. 130-131**, itálicas del original).

De acuerdo a lo expuesto, no puede acogerse el argumento dado por el apelante, en el sentido de que la formación de polimorfos no puede ser anticipada y no proviene de actividad rutinaria en el campo farmacéutico, puesto que como explica Susana Piatti, por medio de programas de cómputo especializados se puede predecir su formación, y una vez que el compuesto principal es inventado y conocida su acción farmacológica, es rutinario en la industria farmacéutica empezar a probar si el mismo compuesto pero en una nueva presentación cristalina puede tener el mismo o un mejor efecto que la forma originalmente producida.

En ese sentido, considera este Tribunal que, estando clara la naturaleza polimórfica del compuesto propuesto para otorgamiento de patente, ya que la misma solicitud así lo indica y los diversos criterios periciales lo han externado, se comprueba la falta de altura inventiva dictada en primera instancia, además de falta de claridad, suficiencia, novedad, aplicación industrial y materia no patentable emitida en el informe de segunda instancia, ya que se considera una actividad rutinaria dentro del ámbito de la industria farmacéutica, tal y como se ha expuesto en los peritajes y doctrina recogidos en esta resolución.

Sumado a lo anterior, el recurrente dada la audiencia en segunda instancia con respecto al informe pericial no presentó argumento alguno para desvirtuar lo emitido por el perito de turno. Además, el hecho que la solicitud de patente fuese concedida en otras legislaciones no es vinculante bajo el caso de examen precisamente en aplicación del principio de territorialidad que rige en la materia las patentes obtenidas para la misma invención en otros países, ya que cada una debe ser analizada bajo los requisitos de la legislación nacional.

En razón de lo anterior, al determinar este Tribunal que las objeciones planteadas en la apelación, están igualmente conocidas dentro de los estudios preliminar y concluyente de primera instancia, así como en el informe técnico rendido por el doctor German Leonardo Madrigal Redondo, como prueba para mejor resolver ante esta instancia, y que de forma contundente confirma que las reivindicaciones no se ajustan a los requerimientos legales se debe confirmar la resolución del Registro.

Por ende, bien hizo el Registro de la Propiedad Industrial en denegar la solicitud de patente presentada para las reivindicaciones 1 a 5, razón por la cual, lo procedente es declarar sin lugar el recurso de apelación interpuesto por el licenciado **Néstor Morera Víquez**, en su condición de apoderado especial de la empresa **NOVARTIS AG**, en contra de la resolución dictada por el Registro de la Propiedad Industrial, a las 11:45:52 horas del 6 de setiembre de 2017, la que en este acto se confirma.

SEXTO. EN CUANTO AL AGOTAMIENTO DE LA VIA ADMINISTRATIVA. Por no existir ulterior recurso contra esta resolución, de conformidad con los artículos 25 de la Ley de Procedimientos de Observancia de los Derechos de Propiedad Intelectual, 8039, del 12 de octubre de 2000 y 29 del Reglamento Operativo de este Tribunal, Decreto Ejecutivo 35456-J de 30 de marzo del 2009, publicado en La Gaceta 169 de 31 de agosto del 2009, se da por agotada la vía administrativa.

POR TANTO

Con fundamento en las consideraciones expuestas, se declara sin lugar el recurso de apelación interpuesto por la licenciada licenciado **Néstor Morera Víquez**, en su condición de apoderado especial de la empresa **NOVARTIS AG**, en contra de la resolución dictada por el Registro de la Propiedad Industrial, a las 11:45:52 horas del 6 de setiembre de 2017, la que en este acto se confirma. Se da por agotada la vía administrativa. Previa constancia y copia de esta resolución que se dejará en los registros que al efecto lleva este Tribunal, devuélvase el expediente a la oficina de origen para lo de su cargo. **NOTIFÍQUESE. -**

Norma Ureña Boza

Kattia Mora Cordero

Ilse Mary Díaz Díaz

Leonardo Villavicencio Cedeño

Guadalupe Ortiz Mora

mgm/NUB/KMC/IMDD/LVC/GOM