
RESOLUCION DEFINITIVA

EXPEDIENTE 2022-0458-TRA-PI

SOLICITUD DE LA PATENTE DE INVENCIÓN DENOMINADA “SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENIL AMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1IL]-METANONA”

EXELIXIS, INC., apelante

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

EXPEDIENTE DE ORIGEN 2018-56

PATENTES DE INVENCIÓN

VOTO 0208-2023

TRIBUNAL REGISTRAL ADMINISTRATIVO. San José, Costa Rica, a las diez horas treinta y siete minutos del doce de mayo de dos mil veintitrés.

Conoce este Tribunal el recurso de apelación interpuesto por la abogada **María Vargas Uribe**, cédula de identidad número 1-0785-0618, vecina de San José, en su condición de apoderada especial de la compañía **EXELIXIS, INC.**, organizada y existente conforme a las leyes de Estados Unidos de América, domiciliada en 210 East Grand Ave., South San Francisco, CA 94080, Estados Unidos de América, en contra de la resolución emitida por el Registro de la Propiedad Intelectual a las 16:58:55 horas del 21 de setiembre de 2022.

Redacta la jueza Priscilla Loretto Soto Arias.

CONSIDERANDO

PRIMERO. OBJETO DEL PROCEDIMIENTO. Por escrito presentado el 25 de enero de 2018, la abogada **María Vargas Uribe**, de calidades indicadas, en su condición de gestora oficiosa de la compañía **EXELIXIS, INC.**, solicitó ante el Registro de la Propiedad Industrial (hoy Registro de la Propiedad Intelectual), la concesión de la patente de invención denominada **“SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO) FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA”**.

El examinador, Dr. Oscar Mata Ávila, dictaminó técnicamente la invención solicitada y rindió las valoraciones pertinentes mediante los informes técnicos preliminares fase I del 14 enero de 2021 (folios 40 a 44), fase II del 11 de octubre de 2021 (folios 65 a 72), y el informe técnico concluyente del 13 de mayo de 2022 (folios 83 a 89); de ahí que, el Registro de la Propiedad Intelectual con fundamento en los informes indicados, mediante resolución dictada a las 16:58:55 horas del 21 de setiembre de 2022, resolvió denegar la solicitud presentada debido al incumplimiento del requisito de nivel inventivo, por considerar que la provisión de una alternativa de la forma cristalina se considera una solución evidente. (Folios 90 a 97 del expediente principal).

Inconforme con lo resuelto, la representación de la compañía solicitante apeló y expuso como agravios, lo siguiente:

Solicita el nombramiento de un nuevo perito por cuanto las referencias técnicas a citar fundamentan el motivo por el cual la solicitud presentada no contiene materia no considerada invención, es novedosa, y posee nivel inventivo, y por tanto es patentable.

El examinador sostiene el rechazo de las reivindicaciones pendientes, ya que

presuntamente carecen de nivel inventivo respecto de D1 (WO 2008/076415), D2 (WO 2006/127926) y D3 (Correa 2008).

Como argumento complementario, aporta el artículo científico de Cruz-Cabeza, Susan M. Reutzel-Edens y Joel Bernstein, titulado “Facts and fictions about polymorphism” (Hechos y ficciones sobre el polimorfismo), del cual se desprende que la invención no es obvia.

La persona experta, en vista de D1, se habría enfrentado con el problema de producir un compuesto farmacéuticamente útil para desarrollo comercial. El examinador no identifica por qué la persona experta se apartaría de las sales de clorhidrato divulgadas en D1, o por qué un experto produciría una sal de fumarato, más particularmente una sal de hemi-fumarato, e incluso una sal cristalina de hemifumarato de la Forma A. El examinador ha indicado afirmaciones generales en el arte, pero no identificó ninguna objeción específica con respecto a la sal HCl en D1 ni expectativa razonable de propiedades ventajosas para la sal de fumarato. Con base en D1 no se puede prever que una sal de hemifumarato proporcione una forma farmacéuticamente útil de cobimetinib que nos es higroscópica, estable termodinámicamente, formada consistentemente en fabricación, y producida como una forma polimórfica monocristalina. El polimorfismo es inherentemente impredecible, por lo que la producción de sales y formas cristalinas de estas, pueden ser desafiantes.

La solicitud describe en los párrafos [00147] y [00148] cómo se evaluaron más de 15 formas de sales de cobimetinib. El ácido benzoico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido acético, y ácido orótico formaron cada uno sales amorfas, cristalinas o mixtas amorfas/cristalinas dependiendo de los solventes y condiciones. Empero, para la sal de fumarato, una forma monocristalina, la Forma A, se produjo

consistentemente con un sinúmero de solventes y condiciones. En aproximadamente 3000 experimentos de cristalización de la sal de hemifumarato de cobimentinib, la Forma A fue la única forma polimórfica observada; y poseía un balance de propiedades deseables, libre de solvente, no higroscópica, estable termodinámicamente y con buena solubilidad en agua. La solubilidad, en particular, es altamente impredecible, y es afectada por una mezcla de factores complicada que incluye polaridad, lipofilicidad, ionización potencial y tamaño.

Es impredecible para una persona de conocimiento ordinario en la técnica que la sal de fumarato de las presentes reivindicaciones posea la mezcla de propiedades deseables, mientras que otras sales no las poseen. Es también impredecible que la Forma A de la sal de hemifumarato sea la única forma observada en miles de experimentos de cristalización.

La propiedad no higroscópica de la sal cristalina reclamada instantáneamente es ventajosa pues evita la absorción de agua, la cual sí ocurre con otras sales como la sal de HCl, lo cual es impredecible para un experto, en vista de D1-D3. En consecuencia, las reivindicaciones son inventivas.

SEGUNDO. EN CUANTO A LOS HECHOS PROBADOS. Este Tribunal enlista como hecho probado, que las reivindicaciones 1 a 5 de la solicitud titulada “**SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA**”, cumplen con el requisito de nivel inventivo, por lo cual es patentable de conformidad con lo estipulado en la Ley de patentes de invención, dibujos y modelos industriales y modelos de utilidad, 6867, de acuerdo con el informe técnico pericial rendido por el perito Dr. Freddy Arias Mora (folios 112 al 124 del legajo digital de apelación).

TERCERO. EN CUANTO A LOS HECHOS NO PROBADOS. Este Tribunal no encuentra hechos con este carácter que sean de relevancia para el dictado de la presente resolución.

CUARTO. CONTROL DE LEGALIDAD. Analizado el acto administrativo de primera instancia no se observan vicios en sus elementos esenciales, que causen nulidades, invalidez o indefensión que sea necesario sanear.

QUINTO. SOBRE EL FONDO DEL ASUNTO. 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), en su artículo 1 define invención como “toda creación del intelecto humano, capaz de ser aplicada en la industria, que cumpla las condiciones de patentabilidad previstas en esta ley”; asimismo establece que tal invención puede tratarse de un producto, una máquina, una herramienta o un procedimiento de fabricación. Este numeral también determina la materia que no se considera invención y la que, a pesar de ser invención, se encuentra excluida de patentabilidad.

Los aspectos que deben ser valorados para determinar la patentabilidad de una invención cuyo registro se pretende se encuentran establecidos en el inciso 1) del artículo 2 de la Ley de patentes, en donde se especifica que es patentable una invención que cumpla con los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial.

Adicionalmente, la solicitud debe cumplir con otros requisitos que se establecen en el artículo 6 de ese mismo cuerpo normativo, que son las características de claridad y suficiencia; por cuanto en su inciso 4) dispone que la descripción de la solicitud de patente 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". A su vez, en el artículo 7 se establece el requisito de unidad de la invención, el cual consiste en que cada solicitud debe referirse a "una invención o a un grupo de invenciones relacionadas entre sí, de tal manera que conformen un único concepto inventivo general."

Para la verificación de tales requisitos, el inciso 2) del artículo 13 de la citada ley autoriza al Registro para que, en la fase de calificación o examen de fondo de una solicitud, pueda requerir la opinión de centros oficiales, de educación superior, científicos, tecnológicos o profesionales, nacionales o extranjeros, o expertos independientes en la materia, lo que resulta fundamental para la toma de decisión por parte del operador jurídico.

En el caso de estudio, la autoridad registral denegó la patente de invención a la **"SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA"**, porque consideró que no contaba con el requisito de nivel inventivo, por lo que la solicitante apeló y entre sus argumentos aportó documentación para sustentar su posición.

Ante tal supuesto fáctico, este Tribunal estimó oportuno aceptar la solicitud de la apelante en cuanto a ordenar un nuevo peritaje en esta instancia, con el fin de valorar la invención solicitada en relación con sus alegatos.

El perito Freddy Arias Mora, en su informe, visible del folio 112 al 124 del legajo digital de apelación, determina que tal y como lo reconoció la resolución apelada, la solicitud de patente no posee exclusiones de patentabilidad, posee unidad de invención, claridad, suficiencia, novedad y aplicación industrial.

A efectos de analizar lo relativo al nivel inventivo, el perito prescinde de D3, por considerar que no es un documento técnico, sino una obra doctrinaria que plantea una serie de aspectos a ser considerados de manera general para la construcción de políticas estatales o normativa respecto a patentes, que no puede ser aplicada de manera específica a la presente solicitud. Indicó que es fundamental determinar si un polimorfo específico es obvio respecto de estado del arte, y que en este caso conviene recordar que las sustancias químicas en su estado sólido pueden tener distintas formas cristalinas, cada una de ellas con propiedades físicas distintas.

Según el perito no es posible predecir, a priori, todas las formas cristalinas que puede tener un compuesto, ni las propiedades físicas de cada estructura; debido a ello, en diversas publicaciones científicas se han analizado patentes relacionadas con polimorfos, pero no existe un criterio único, por lo que se debe analizar cada sustancia individualmente para concluir sobre la posibilidad de obtener una patente; afirmación con la que coincide este Tribunal, pues los polimorfos, por sí mismos, no se encuentran excluidos de patentabilidad ni se clasifican como materia no considerada invención.

El Dr. Arias Mora también indicó que, dentro de las formas farmacéuticas, la estructura cristalina de las sustancias es un aspecto fundamental para su estabilidad y formulación; la estabilidad de una sustancia es un problema muy común en la industria farmacéutica y permite resolver problemas en la administración de medicamentos, porque las propiedades fisicoquímicas adecuadas en los principios activos permiten ampliar las posibilidades de nuevas formas terapéuticas.

Respecto a la estructura reivindicada el perito concluyó:

El conocimiento de la estructura general de (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-PIPERIDIN-2-IL)AZE

TIDIN-1-IL]-METADONA no le permitiría a un experto en la materia deducir todas las estructuras cristalinas posibles, ni determinar a priori sus características fisicoquímicas. Es posible que algunas formas cristalinas sean delicuentes a temperatura ambiente o tengan características indeseables.

Cuando se parte de una forma amorfía una persona versada en la materia puede tener cierta expectativa que una forma cristalina particular podría tener un mejor comportamiento, desde el punto de vista de la estabilidad y podría ser menos higroscópico. Sin embargo, se requiere realizar una amplia investigación, que requiere una amplia inversión de dinero y tiempo para identificar la forma cristalina adecuada y su funcionalidad.

Se coincide con el examinador de la Oficina de Patentes respecto a que es rutinario que el experto medio intente encontrar partiendo de una forma amorfía de un compuesto farmacéuticamente activo, las formas cristalinas de compuestos. Es claro que algunas formas cristalinas pueden ser mejores que las formas amorfas. Efectivamente un experto medio en la materia podría utilizar técnicas computacionales o realizar miles de pruebas para obtener el mejor compuesto activo. Pero justamente esta investigación es la que permite innovar y obtener un avance en la técnica.

Una selección arbitraria de un polimorfo no puede considerarse como que tenga nivel inventivo, pero si la forma cristalina que se reivindica demuestra que tiene características que no son obvias para un técnico medio, entonces si(sic) debe reconocerse salto inventivo.

En este caso a partir del estado del arte, D1 y D2 no es obvio que la sal de hemi-fumarato sea mejor que otras sales, en D1 se enuncia de manera

general una amplia cantidad de posibilidades sin brindar elementos que indiquen que la sal de fumarato sea mejor que otras alternativas.

No se desprende de manera obvia de D1 y D2 que la sal de hemifumarato posea un balance de propiedades deseables, siendo libre de solvente, no higroscópica, estable termodinámicamente, y teniendo buena solubilidad en agua. Habría sido impredecible para un experto en la materia que la sal de hemifumarato pudiera obtenerse como una única forma polimórfica que no transisiona fácilmente a otras formas.

El parámetro que establece la legislación nacional para determinar el nivel inventivo de una solicitud es que no sea obvia a partir del estado del arte previo. En el caso concreto de esta solicitud, las características propias de la sal de fumarato cristalina de (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-yodofenilamino)fenil][3-hidroxi-3-(piperidin-2-il)azetidin-1-il]-metanona no se desprenden de manera obvia de D1 o D2; por lo tanto, sí cumple con nivel inventivo.

Por lo anterior, este Tribunal tiene por demostrado que la solicitud de patente “**SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA**”, cumple con el requerimiento técnico de nivel inventivo, de acuerdo a lo analizado por el perito Dr. Freddy Arias Mora, en su informe técnico pericial rendido ante esta instancia, por cuanto no se desprende de D1 y D2, de forma obvia, que la sal de hemifumarato tenga un balance de propiedades deseables, libre de solvente, no higroscópica, estable termodinámicamente, y con buena solubilidad en agua, y es impredecible para el experto que la sal de hemifumarato pueda obtenerse como una única forma polimórfica que no cambia fácilmente a otras formas.

Debido a lo indicado, se acogen los agravios de la apelante al quedar comprobado que la patente de invención se encuentra fundamentada y sustentada bajo los requerimientos legales exigidos por nuestra legislación en materia de patentes.

SEXTO. SOBRE LO QUE DEBE SER RESUELTO. Por las razones indicadas, lo procedente es declarar con lugar el recurso de apelación interpuesto por la abogada **María Vargas Uribe**, en su condición de apoderada especial de la compañía **EXELIXIS, INC.**, en contra de la resolución dictada por el Registro de la Propiedad Intelectual venida en alzada, la que en este acto se revoca.

POR TANTO

Por las consideraciones que anteceden, se declara **con lugar** el recurso de apelación planteado por la abogada **María Vargas Uribe**, en su condición de apoderada especial de la compañía **EXELIXIS, INC.**, en contra de la resolución emitida por el Registro de la Propiedad Intelectual a las 16:58:55 horas del 21 de setiembre de 2022, la que en este acto **SE REVOCA** para que sea concedida la patente de invención denominada **“SAL DE FUMARATO CRISTALINA DE (S)-[3,4-DIFLUORO-2-(2-FLUORO-4-YODOFENILAMINO)FENIL][3-HIDROXI-3-(PIPERIDIN-2-IL)AZETIDIN-1-IL]-METANONA”**. Sobre lo resuelto en este caso se da por agotada la vía administrativa de conformidad con los artículos 25 de la Ley 8039, de Procedimientos de Observancia de los Derechos de Propiedad Intelectual, y 42 del Reglamento Operativo de este Tribunal, decreto ejecutivo 43747-MJP. Previa constancia y copia de esta resolución que se dejarán en los registros que al efecto lleva este Tribunal, devuélvase el expediente a la oficina de origen para lo de su cargo. **NOTIFÍQUESE**.

Firmado digitalmente por
KAREN CRISTINA QUESADA BERMUDEZ (FIRMA)
Fecha y hora: 16/08/2023 01:53 PM

Karen Quesada Bermúdez

Firmado digitalmente por
OSCAR WILLIAM RODRIGUEZ SANCHEZ (FIRMA)
Fecha y hora: 16/08/2023 02:44 PM

Oscar Rodríguez Sánchez

Firmado digitalmente por
LEONARDO VILLAVICENCIO CEDEÑO (FIRMA)
Fecha y hora: 16/08/2023 01:25 PM

Leonardo Villavicencio Cedeño

Firmado digitalmente por
PRISCILLA LORETTA SOTO ARIAS (FIRMA)
Fecha y hora: 16/08/2023 12:00 PM

Priscilla Loretto Soto Arias

Firmado digitalmente por
GUADALUPE GRETTEL ORTIZ MORA (FIRMA)
Fecha y hora: 18/08/2023 02:07 PM

Guadalupe Ortiz Mora

euv/KQB/ORS/LVC/PLSA/GOM

DESCRIPTORES

INVENCIÓN

TE: Nivel inventivo

TG: Patentes de invención

TNR: 00.38.15

CONCESIÓN DE LA PATENTE

TG: Inscripción de la patente de invención

TNR: 00.39.12

INSCRIPCIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

TE: Concesión de la patente

Solicitud de inscripción de patente

TG: Patentes de invención

TNR: 00.39.55

EXAMEN DE FONDO DE LA INVENCIÓN

UP: Examen material de la invención

TG: Examen de solicitud de patente

TNR: 00.59.32

EXAMEN DE SOLICITUD DE PATENTE

TE: Examen de fondo de la invención

TG: Solicitud de inscripción de patente

TNR: 00.59.53