

## **PATENTE DE INVENCION QUIMICO FARMACEUTICA**

**Resolución de Nulidad:** artículo 50, letra b) y c) de la Ley 19.039 de la Ley N° 19.039.

<b>Patente</b>
Solicitud N° 2761-1999/Registro N° 49.960
Título: "COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE CELECOXIB DE 10 MG A 1000 MG CON UN TAMAÑO DE PARTICULA (D <sub>90</sub> ) MENOR DE 200 µm Y SU PROCEDIMIENTO DE PREPARACION MEDIANTE GRANULACION POR VIA HUMEDA, UTIL PARA PREPARAR UN MEDICAMENTO DESTINADO AL TRATAMIENTO DE LA ARTRITIS."
<p style="text-align: center;"><b>Demandas de Nulidad sobre un Mismo Registro.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Múltiples Impugnaciones</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Tamaño de Partícula y Distribución de Partículas.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Ausencia de Nivel Inventivo.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Casación en el Fondo Inadmisibile.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Falta de Fundamentos del Recurso.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Sana Critica.</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Reposición Inadmisibilidad Casación.</b></p>

Con fecha veintiséis de noviembre de abril del año mil novecientos noventa y nueve, G.D. SEARLE & Co., posteriormente G.D. SEARLE LLC., presentó un requerimiento de patente destinado a proteger una composición farmacéutica que comprende celecoxib de 10 mg a 1000 mg con un tamaño de partícula (D<sub>90</sub>) menor de 200 µm y procedimiento de preparación mediante granulación por vía húmeda, útil para preparar un medicamento destinado al tratamiento de la artritis, citando como prioridad la solicitud US 60/110,333 del treinta de noviembre de mil novecientos noventa y ocho.

El registro N° 49.960 fue concedido por el Instituto de Propiedad Industrial por resolución definitiva el cinco de mayo de mayo del dos mil catorce, por un plazo de quince años a contar de la fecha de concesión.

Según el pliego de reivindicaciones aceptado a registro la invención comprende una composición farmacéutica, uso y procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende celecoxib. La memoria descriptiva señala que el problema técnico que se pretendió solucionar estaba relacionado con las complejas propiedades físico- químicas de la molécula de celecoxib, de forma que el objetivo final consistía en aumentar su biodisponibilidad por vía oral.

El Registro fue objeto de cuatro impugnaciones nulidad presentadas sucesivamente por parte de Laboratorio Saval S.A.; Laboratorio Andrómaco S.A.; Laboratorio Chile S.A.; y, Laboratorios Rider Ltda., luego Synthron Chile Limitada.

Las demandas de nulidad coinciden en sus fundamentos de derecho. En primer término, el Artículo 50 letra b) de la Ley 19.039, que se refiere a aquellos informes periciales que se demuestre fueran errados o deficientes, en relación con el Informe Técnico de la Examinadora Interna, que corresponde al análisis en base al cual se concedió la patente de invención demandada. En segundo lugar, citan el artículo 50 literal c) del mismo cuerpo legal, referido a que la concesión contraviene las normas de patentabilidad, toda vez que la invención no cumpliría el requisito de nivel inventivo.

Las demandas se tramitaron en cuadernos separados, con contestación de la titular del registro, recibándose la causa a prueba y fijándose en cada caso como hechos sustanciales, pertinentes y controvertidos los siguientes: 1 "Efectividad que la concesión de la patente de invención Registro N° 49.960, se basó en informes periciales errados o manifiestamente deficientes." y, 2. "Efectividad que la patente de invención Registro N° 49.960, se concedió contraviniendo las normas sobre patentabilidad y sus requisitos." En todos los juicios se nombró un perito que concluyó en su informe que la invención carecía de nivel inventivo al momento de su concesión.

Por sentencias definitivas del Director de INAPI se acogieron las acciones de impugnación, toda vez que de acuerdo a la prueba rendida la concesión se basó en informes periciales errados o manifiestamente deficientes y del mismo modo, no se cumplió el requisito de altura inventiva establecido en la Ley, concluyendo que el registro de la patente nunca se debió otorgar, ordenándose en consecuencia la cancelación del Registro N° 49.960.

Dictada la sentencia, el titular del registro, G.D. SEARLE LLC., interpuso un recurso de apelación, refutando las sentencias que anulan la patente, argumentando que la invención cumplía con el requisito de altura inventiva, atendido que el compuesto celecoxib, conforme el estado del arte (al momento de la solicitud), presentaba problemas de disolución y dispersión, lo que afectaba la velocidad de absorción en el tracto gastrointestinal cuando era administrado por vía oral. La invención habría logrado mejorar la biodisponibilidad del compuesto al alterar la distribución y el tamaño de las moléculas, lo que constituiría el nivel inventivo.

Según sus afirmaciones, su invención enlaza un especial tamaño de partículas y una singular distribución de estas, a través de lo que llama una "mezcla íntima", donde la composición farmacéutica administrable por vía oral comprende entre 10 mg a 1.000 mg de celecoxib, con una distribución de tamaño de partículas en que al menos el 90% de ellas tiene un tamaño inferior a 200  $\mu\text{m}$ . El apelante centró la solución al problema técnico en la distribución del tamaño de partícula con el fin de obtener una composición farmacéutica, en la que se aumenta la biodisponibilidad en la administración por vía oral.

Después de la vista de las causas el Tribunal de Propiedad Industrial estimó necesario oír la opinión de un perito, designándose al efecto a don Darío Sepúlveda Fernández, Ingeniero Civil en Biotecnología.

El experto emitió sus informes con fecha veintisiete de septiembre del año dos mil diecinueve, señalando que el problema técnico de la patente impugnada consistía

efectivamente en proveer de una composición farmacéutica que aumente la biodisponibilidad del celecoxib, lo que se resuelve mediante una determinada distribución de tamaño de partículas, específicamente una distribución tal que  $D_{90}$  de las partículas son menores que  $200\ \mu\text{m}$  en la dimensión más grande de ellas.

A continuación, el perito sostiene que el celecoxib no formulado, en administración oral no se disuelve ni se dispersa fácilmente para lograr una absorción rápida en el tracto gastrointestinal, esto a consecuencia de sus propiedades físicas y químicas, particularmente debido a su baja solubilidad, cohesión desfavorable, su baja densidad aparente y baja compresibilidad. Señala que el celecoxib no formulado, tiene una morfología cristalina que tiende a formar agujas cohesivas largas que se fusionan en una masa monolítica después de la compresión con punzones; posee además una tendencia a separarse de otras sustancias y aglomerarse durante el mezclado, dando como resultado una composición irregular con indeseables partículas del compuesto aglomeradas. Igualmente, señala que la baja densidad y compresibilidad dificulta su manipulación y formulación en tabletas, todo lo cual, lo presenta como un compuesto difícil de procesar para preparar composiciones orales con una biodisponibilidad alta. Según indicó el profesional, la invención buscaba proveer composiciones farmacéuticas de liberación inmediata, que comprenden celecoxib particulado para incrementar la biodisponibilidad, vale decir, que una cantidad suficiente del compuesto administrado se absorbiera por en el tracto gastrointestinal a una velocidad deseada.

El perito, en la misma línea de la jurisprudencia del TDPI, señaló que: “La patente reivindica la invención en términos de la distribución del tamaño de partículas de celecoxib expresada en términos de  $D_{90}$ , sin embargo, describir o definir de una manera diferente una invención no entrega automáticamente altura inventiva a una invención, pudiendo una misma invención reivindicarse o describirse de diferentes maneras o en base a diferentes parámetros. Por lo que el hecho que la distribución del tamaño de partículas  $D_{90}$  no se mencione en documento Karim, no puede ser visto como una característica distintiva que le entregue nivel inventivo a la patente de autos.”

El experto apuntó como el estado del arte más cercano, el documento Karim (AAPS ANUAL MEETING CONTRIBUTED PAPERS ABSTRACTS. 2-6 noviembre de 1997), publicado 1997, es decir, antes de la fecha de prioridad de esta solicitud, donde se describe una unidad de dosis de celecoxib en forma de una cápsula, donde la cinética de dicha composición farmacéutica se caracteriza y compara con una suspensión de  $^{14}\text{C}$ -celecoxib (denominado [14C] SC-58635, donde los sujetos recibieron una dosis de 300 mg de celecoxib y los parámetros farmacocinéticos reportados son:  $\text{ABC}(0-48)\ 8763\ (\text{ng/ml})\text{h}$ ;  $\text{Cmax}\ 1.077\ \text{ng/ml}$ ;  $\text{Tmax}\ 1,9\ \text{h}$ ;  $\text{T1/2}\ 15,6\ \text{h}$ , donde estos parámetros farmacocinéticos son iguales a los descritos en el ejemplo 13 de la memoria descriptiva de la solicitud impugnada, pero el documento Karim no describe que la distribución de tamaño de partícula de celecoxib es tal que  $D_{90}$  de las partículas son menores que  $200\ \mu\text{m}$ . No obstante, concluye el Sr. Sepúlveda, las cápsulas del principio activo de este documento resuelven el mismo problema técnico planteado en la patente demandada de nulidad.

El profesional señaló que no resulta procedente para reconocer nivel inventivo la descripción que realiza el pliego concedido en base a diferentes parámetros, toda vez que, en relación con el documento ya disponible en el estado del arte, la distribución del tamaño de partículas  $D_{90}$ , no constituye una característica distintiva que le entregue nivel inventivo.

Finalmente, el perito concluyó que desde la perspectiva técnica existieron errores en todos los informes elaborados durante la tramitación de la solicitud y que la invención registrada fue concedida sin cumplir con el requisito de nivel inventivo, puesto que la divulgación del documento denominado "Karim" resolvía el problema técnico descrito en la patente impugnada.

Por sentencias de fecha treinta de octubre del año dos mil diecinueve, dictada en cada apelación, el TDPI resolvió confirmar los fallos de primera instancia, singularizando que el problema técnico que buscaba resolver la invención consistía en proveer de una composición farmacéutica que aumente la biodisponibilidad del celecoxib. Este objetivo, según el titular del registro se resolvía mediante una determinada distribución de tamaño de partículas del celecoxib (específicamente una distribución de tamaño de partícula tal que  $D_{90}$  de las partículas son menores que 200 micras en la dimensión más grande de dichas partículas).

A continuación, la sentencia señaló que la patente objetada carecía de altura inventiva, dado que, el mencionado problema técnico habría sido resuelto con anterioridad, por el documento Karim, que si bien no describe el tamaño de partícula de celecoxib en los mismos términos que la patente registrada, en dichas cápsulas se soluciona el mismo problema técnico. El sentenciador de segunda instancia expresa coincidir con el perito en orden a que: "( ) describir o definir de una manera diferente una invención no entrega automáticamente altura inventiva a una invención, pudiendo (una misma invención) reivindicarse o describirse de diferentes maneras o en base a diferentes parámetros."

El considerando sexto señala: "Que, no se han pasado por alto las alegaciones de la apelante en el sentido que la cohesividad y distribución de las partículas, junto a la "mezcla íntima" lograda, son elementos determinantes en la valoración del nivel inventivo, sin embargo, el concepto de "mezcla íntima" no aparece como un asunto científico estandarizado que pueda hacer una diferencia y menos puede hacerla la cohesión o distribución de las partículas, en la medida que no se ha demostrado que el aumento de biodisponibilidad se deba a la característica técnica de la distribución del tamaño de las partículas de Celecoxib ni tampoco a la mezcla íntima del mismo con los excipientes".

Con estos antecedentes, el sentenciador resuelve desestimar los fundamentos del recurso de apelación, confirmar la sentencia apelada, quedando anulado el registro de la patente impugnada por las demandas de nulidad interpuestas por Laboratorio Andrómaco S.A.; Laboratorio Chile S.A.; Synthon Chile Limitada; y Laboratorio Saval S.A.

En contra de las resoluciones confirmatorias se interpuso recursos de casación en el fondo denunciando la vulneración del debido proceso, la igualdad ante la Ley, el derecho a desarrollar su actividad económica y explotar su patente de invención en el territorio nacional, así como la vulneración al artículo 27.1 del Acuerdo sobre los ADPIC, en relación al artículo 35 y artículo 16 de la Ley de Propiedad Industrial, al vulnerar las reglas de la sana crítica, al concluir lo razonado en la sentencia que la determinación del nivel inventivo se encuentra viciada fruto de un análisis parcial y sesgado.

Enviados los autos a la Excelentísima Corte Suprema, en la etapa de examen de admisibilidad se rechazaron los recursos interpuestos por manifiesta falta de fundamento. En primer lugar, la Excelentísima Corte plantea que resulta obvio que el recurrente no cuestiona la aplicación del derecho concerniente a la materia, sino más bien el alcance y sentido que corresponde conferir a la prueba rendida en autos. No obstante, los

sentenciadores de casación estimaron que, los jueces de fondo ya habían concluido el análisis respecto a estos antecedentes y coligieron que la patente demandada de nulidad carecía de altura inventiva, lo que constituye una cuestión inamovible.

En lo que se refiere a las reglas de la sana crítica, señala que esta “busca arribar al descubrimiento de la verdad de las proposiciones fácticas de la norma que se alega como fundamento de la acción, por los medios que aconsejan la buena razón, desplegando la conocida fórmula de los criterios que conforman la sana crítica: la lógica, las máximas de experiencia y los conocimientos científicos que gozan de aceptación.” Los sentenciadores resaltaron que del tenor del recurso se colige que este omite un desarrollo concreto y preciso de la manera en que se infringen dichos criterios, centrándose en efectuar argumentaciones que constituyen meras discrepancias con el proceso de valoración de los medios de prueba no controlable por la vía del recurso de casación en el fondo.

De acuerdo con lo dispuesto en los artículos 781 y 782 del Código de Procedimiento Civil, la Excelentísima Corte Suprema resolvió rechazar la admisibilidad de los recursos deducidos por la titular del registro G.D. SEARLE LLC.

Finalmente en los recursos de casación caratulados G.D. SEARLE LLC/LABORATORIOS ANDRÓMACO S.A. y G.D. SEARLE LLC/LABORATORIO CHILE S.A., el recurrente G.D. SEARLE LLC presentó una reposición en contra de la resolución que rechaza por inadmisibles los recursos solicitando que los mismos fueran declarados admisibles, aludiendo fundamentalmente a la afectación del artículo 19 N°3, inciso 5° de nuestra Constitución Política y a la posible denegación de justicia, resolviendo la Excelentísima Corte Suprema sin más trámite que las argumentaciones del recurrente no lograban alterar las conclusiones vertidas en las sentencias de casación.

Excma. C.S. Rol N° 14697-2020 /ROL TDPI N° 1055-2016

Excma. C.S. Rol N° 14696-2020 /ROL TDPI N° 1306-2016

Excma. C.S. Rol N° 14695-2020 /ROL TDPI N° 2407-2016

Excma. C.S. Rol N° 14698-2020 /ROL TDPI N° 965-2017

VHR-MAQ-JRN

AMTV-MAF.-

11-05-2020