

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en los artículos 4, numeral 24 del decreto 2153 de 1992 y 50 del Código Contencioso Administrativo, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución 34297 del 21 de diciembre del 2005, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'NUEVAS FORMAS CRISTALINAS DE MELAGATRAN'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 31 de enero de 2006 bajo el número 00048529 00000015, la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de la sociedad ASTRAZENECA AB, interpuso recurso de reposición contra la decisión contenida en la citada resolución, con el objeto de que se revoque la mencionada providencia y, en su lugar, se conceda el privilegio de patente solicitado.

TERCERO: Que el recurso a que hace referencia el ordinal anterior se fundamentó, en síntesis, de la siguiente manera:

Según la recurrente de la lectura de la Resolución 34297, mediante la cual se niega el privilegio de patente, es evidente que no se consideró "la importancia, alcance y objeto de la presente invención en su verdadera dimensión, como tampoco el aporte técnico que representan las novedosas formas cristalinas de melagatrán, caracterizadas por los patrones de rayos X ilustrados en las figuras que acompañan al capítulo descriptivo y reseñados en el capítulo reivindicatorio. De la misma manera, en la presente solicitud se describen por primera vez procesos para la preparación de dichas formas cristalinas de melagatrán, caracterizados por las etapas y condiciones prácticas que permiten su obtención.

Señala a continuación que "Con el fin de demostrar no solo que la presente solicitud sí cumple con el requisito de altura inventiva, sino además que el examen de patentabilidad realizado por el Examinador corresponde a una interpretación errada y subjetiva tanto de la invención como de los parámetros a tener en cuenta cuando se analiza este requisito, de la manera más atenta me permito dirigir la atención de ese Despacho a las consideraciones que sobre esta materia establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación 'Manual Andino de Patentes'...

"En efecto, para una correcta apreciación del requisito del nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, el Manual Andino de Patentes bajo el número 10.8.1,

11063

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

titulado Química, establece lo siguiente:

'b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?

"Respuesta:

"1. Que el compuesto posea una estructura inesperada; o

"2. Que el compuesto exhiba un uso o un efecto sorprendente.

"b.1. Estructura inesperada

"Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere el nivel inventivo.

"b.2. Efecto o uso no esperado

"b.2.1 La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para los compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica...

"Así las cosas, es claro que ninguno de los documentos citados, ya sea solos o en combinación, pueden hacer que una persona versada en la materia deduzca la estructura de las nuevas formas cristalinas de melagatrán, toda vez que ni siquiera su existencia podía ser anticipada. Más aún, es un hecho plenamente reconocido en el campo del polimorfismo cristalino que a pesar de que se pueda especular acerca de la existencia de un nuevo polimorfo, no existe un camino o manera que pueda permitir la predicción de dicho polimorfo, mucho menos de sus características estructurales y propiedades químicas y físicas.

"Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que la anterior afirmación fue suficientemente sustentada en la respuesta presentada ante esa Oficina con fecha de 10 de Octubre de 2005, mediante las enseñanzas de personas verdaderamente versadas en la materia que trabajan en el campo de la obtención de polimorfos, tal campo el Dr. Desiraju, por lo que resulta claro que de ninguna manera es posible predecir la existencia de una forma cristalina, así como tampoco es posible predecir su estructura, propiedades y método de obtención, por lo cual el objeto de la invención denegada no puede derivarse a partir de las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que ninguno de ellos llega a sugerir o indicar la existencia de polimorfismo en la sustancia melagatrán, y mucho menos pueden llegar a enseñar la forma de preparar tales formas cristalinas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

"En este sentido, el pronunciamiento de la Secretaría General de la Comunidad Andina con respecto a qué es necesario considerar para reconocer la altura inventiva de un compuesto novedoso, es completamente claro: 'La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo'.

"En este punto, es necesario resaltar que el Artículo 18 de la Decisión 486 establece claramente que el requisito de nivel inventivo de una solicitud se reconoce 'si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia, ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica'.

"En el presente caso, el solicitante ya ha señalado en forma clara, y con base en las mismas enseñanzas de los documentos citados por el Examinador, que la estructura de la nueva Forma cristalina de melagatrán resulta completamente impredecible e inesperada, debido a la falta de indicaciones o sugerencias en los documentos pertenecientes al estado de la técnica más cercano que evidencien el polimorfismo del melagatrán, y que es precisamente gracias a este concepto de 'estructura inesperada o impredecible' que se cumple con el requisito fundamental para reconocer la existencia de nivel inventivo. En vista de lo anterior, la persona versada en la materia no se encontraría en capacidad de predecir en forma obvia o evidente, a partir de las enseñanzas del estado de la técnica la novedosa estructura cristalina que caracteriza el objeto de la presente invención.

"Por lo tanto, de acuerdo con las enseñanzas del Manual Andino de Patentes, la novedosa forma cristalina de melagatrán cumple con el requisito de altura inventiva, exigido por la legislación Andina, debido a que resulta imposible anticipar la existencia y la disposición espacial de dicha estructura a partir de las enseñanzas de los documentos citados como estado del arte más cercano (D1 a D4), los cuales simplemente se limitan a enseñar el melagatrán amorfo, y algunas composiciones que contienen el mismo..."

Con relación al nivel inventivo, señala la recurrente que "resulta imprescindible resaltar que, dados los comentarios expuestos en la Resolución impugnada, el Examinador carece de información suficiente respecto a la ciencia de los polimorfos (formas cristalinas).

"En efecto, si bien diferentes formas cristalinas de compuestos particulares pueden ser conocidas, no existe predictibilidad alguna con respecto a la existencia de nuevas formas cristalinas de un compuesto conocido. En forma análoga, tampoco existe predictibilidad con respecto al (los) proceso(s) por medio del (los) cual (es) una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

nueva forma cristalina puede ser preparada. Finalmente, y como consecuencia de lo anterior, no existe tampoco predictibilidad con respecto a las propiedades físico-químicas y biológicas de las nuevas formas cristalinas de un compuesto conocido.

"Por lo tanto, es correcto afirmar que el Examinador comete un error al asegurar una falta de nivel inventivo para las nuevas formas cristalinas reivindicadas en la presente invención, con base en los documentos citados, toda vez que ninguna de estas referencias puede sustentar adecuadamente sus argumentaciones, como se demostrará a continuación.

"En efecto, luego de la lectura del capítulo reivindicatorio de la solicitud denegada, es posible concluir que el nivel inventivo del objeto allí revelado se desprende de las siguientes nociones, que pertenecen al conocimiento común general de una persona versada en el campo del polimorfismo de cristales en la fecha de prioridad de la solicitud, y que de hecho, se aplican también hoy en día:

"(a) A partir de la existencia de una forma amorfa de melagatrán, la existencia de uno o más polimorfos cristalinos de la misma sustancia no puede ser predicha de ninguna manera;

"(b) Aún si una persona versada en la materia ha especulado acerca de la existencia de un polimorfo cristalino de melagatrán, habría sido imposible para esa persona predecir la estructura cristalina de tal polimorfo. Por lo tanto, si bien era conocido que la forma amorfa de melagatrán tiene ciertas propiedades químicas y físicas, era imposible predecir las propiedades químicas y físicas de un polimorfo cristalino de melagatrán hasta obtenerlo, toda vez que estas propiedades dependen de la estructura cristalina del polimorfo;

"(c) Aún si la persona versada en la materia, como se ve en el punto anterior, ha especulado acerca de la existencia de un polimorfo cristalino de melagatrán, era imposible predecir el método de preparación de tal polimorfo adicional.

"Con el fin de corroborar las anteriores afirmaciones, me permito presentar a ese Despacho la declaración rendida por una experta en la materia como lo es la Doctora Sofía Nagard, quien además de poseer una amplia experiencia en el campo de la cristalografía y el polimorfismo, es una de las inventoras de la solicitud denegada, a partir de la cual se puede apreciar claramente que la falta de predictibilidad es ampliamente reconocida en este campo. En efecto, la Doctora Nagard expone en su declaración los siguientes puntos: ...

"Como bien lo podrá apreciar ese Despacho, todos los argumentos anteriormente expuestos confirman el nivel inventivo del objeto reivindicado, sobretodo frente al estado de la técnica citado, tomando como base la falta de predictibilidad de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

existencia misma de las formas cristalinas reveladas por el solicitante, como es reconocido por un experto en el campo de la solicitud como lo es la Dra. Nagard.

"Como un sustento adicional a las afirmaciones anteriores, el solicitante se permite citar al Dr. Stephen Byrn, un reconocido experto en la química del estado sólido de fármacos. En un texto Guía en el campo escrito por él donde se establece que 'no existen reglas que permitan la predicción de si un compuesto podrá exhibir polimorfismo'...

"En otro artículo escrito por el Dr. Byrn et al., se establece que 'quizás el principal reto en el manejo del fenómeno de las múltiples formas sólidas de los fármacos es nuestra incapacidad para predecir cuantas formas pueden ser esperadas en un caso dado'.

"Adicionalmente, y como complemento a las anteriores afirmaciones, de la manera más atenta me permito dirigir la atención de ese Despacho al artículo 'Disappearing polymorphs', escrito por el Dr. Dunitz y el Dr. Bernstein, ambos expertos ampliamente conocidos en el campo de la cristalografía química. En la página 194 de este documento, los autores señalan que 'algunos compuestos muy ampliamente estudiados no han mostrado evidencia de comportamiento polimórfico, aún cuando han sido cristalizados y manipulados por muchos años bajo una variedad muy extensa de condiciones; el naftaleno es un ejemplo que inmediatamente viene a la mente' (copia anexa). Se ha conocido por años que el naftaleno existe en una forma cristalina sencilla; y basados en la creencia de que otras formas cristalinas del naftaleno podrían existir, repetidos intentos han sido realizados con el fin de preparar esas otras formas cristalinas, pero ninguno ha sido exitoso...

"Por lo tanto, es claro que la literatura y los expertos en el campo enseñan y confirman que para la fecha de prioridad de la solicitud no existía una manera de predecir que las formas cristalinas (hidrato, anhidrato e iso-propanolato/hidrato) de melagatrán reivindicadas podrían existir.

"En consecuencia, me permito recalcar que la falta de posibilidad de predicción de la simple existencia de los polimorfos reivindicados confiere nivel inventivo a la materia revelada por el solicitante, sin importar como sus propiedades farmacológicas se puedan comparar con aquellas de la forma amorfa ya conocida".

Añade la recurrente: "Además de la falta de posibilidad de predicción sobre la existencia de una forma polimórfica de un compuesto químico, también se reconoce la falta de posibilidad de predicción de propiedades de esa posible nueva forma cristalina. En otras palabras, el conocimiento de las propiedades de la forma amorfa ya conocida de un compuesto dado no permite predecir las propiedades de una forma polimórfica nueva del mismo compuesto.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

"De manera más específica, el hecho de que un compuesto dado exhiba polimorfismo y que uno de sus polimorfos presente ciertas propiedades químicas o físicas farmacéuticamente adecuadas, de ninguna manera implica que un polimorfo adicional del mismo compuesto también poseerá propiedades similares.

"En el presente caso, es completamente claro que el conocimiento general en el campo del polimorfismo cristalino, tal como se evidencia mediante un número notable de revelaciones específicas de la literatura, sugiere que incluso las diferencias polimórficas más pequeñas no pueden ser omitidas para propósitos de asegurar o predecir las propiedades de un polimorfo dado.

"Nuevamente, el solicitante se remite a un experto en el campo del polimorfismo cristalino con el fin de sustentar las nociones fundamentales anteriores. En el numeral 8 de su Declaración, la Dra. Nagard establece: 'La presente invención proporciona además una ventaja inesperada, la cual creo que no podría haber sido predicha en forma alguna antes de la fecha de prioridad de la presente solicitud'. En este sentido, la experta manifiesta en el numeral 10 de dicho documento que 'Si bien, puede ser que espere que una o más formas cristalinas de una sustancia sean más estables desde un punto de vista físico que la correspondiente forma amorfa, este significativo incremento en la estabilidad química para la forma cristalina se convierte en una sorpresa para mí y no podría haber sido predicha de ninguna forma a la luz de WO 94/29336 o cualquier otro arte anterior del cual esté enterada'...

"En resumen, es evidente que las formas cristalinas reveladas por el solicitante son inesperadas y químicamente más estables que la forma amorfa, lo que resulta ser verdaderamente ventajoso, tal como lo manifiesta la misma experta en el numeral 11 de su declaración,...

"Adicionalmente, en vista de la gran cantidad de variables inesperadas e impredecibles involucradas en los procesos de formación de polimorfos cristalinos, que no corresponden al mismo proceso de 're-cristalización' como parece comprender el Examinador y de lo cual nos ocupamos más adelante, y considerando que, en comparación, tales variables son muy favorables con respecto a las formas cristalinas reivindicadas, se considera que dichas formas representan una alternativa no obvia y realmente ventajosa frente a la forma amorfa de melagatrán, de tal manera que las reivindicaciones 1 a 7 de la presente invención cubren un objeto claramente inventivo.

"Por lo tanto, se considera que tanto las propiedades superiores del hidrato, anhidrato e iso-propanolato/hidrato de melagatrán revelados, así como su naturaleza inesperada, han sido plenamente explicadas y demostradas, por lo que en opinión del solicitante el nivel inventivo de la solicitud que se estudia debe ser reconocido".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

Insiste la recurrente en señalar que “con el fin de demostrar que la forma cristalina de melagatrán reivindicada sí presenta propiedades sorprendentes e inesperadas que brindan una solución efectiva a los problemas de estabilidad del principio activo en las formulaciones medicamentosas, el solicitante presentó a ese Despacho con su memorial de 4 de Octubre de 2005 un estudio denominado como anexo A, en el cual se podía apreciar la mayor estabilidad química presentada por la forma cristalina de melagatrán frente a la forma amorfa enseñada en el estado del arte (documentos D1, D2 y D3).

“En dicho estudio, el solicitante comparó la forma cristalina de los ejemplos de la presente invención, y la forma amorfa de melagatrán, tal y como es revelada en la solicitud internacional de patente WO 94/29336, la cual representa entre los cuatro documentos citados, el arte anterior más cercano, toda vez que trata sobre la misma sustancia química.

“Las dos formas de melagatrán sobre las que se llevó a cabo el estudio, fueron almacenadas a 50°C/Humedad Relativa (HR) ambiente, y adicionalmente se llevó a cabo otro ensayo a 40°C/75% de HR. En ambos ensayos se determinó la cantidad de impurezas presentes con el transcurso del tiempo, mediante cromatografía líquida. Los resultados son presentados como la cantidad total (porcentaje) de melagatrán comparado con el área total del cromatograma en tiempos de almacenamiento de hasta seis semanas.

“Los resultados obtenidos claramente demuestran la estabilidad química significativamente mejorada de la forma cristalina de melagatrán probada, frente a un material amorfo de la misma sustancia. Adicionalmente, se aprecia claramente que después de tres semanas, el material amorfo presenta un incremento de 2 a 3 veces en la cantidad de impurezas químicas, mientras que para la forma cristalina hidrato, tan solo se aprecian aumentos insignificantes después de 6 semanas de almacenamiento, sin importar que sea a 50°C y humedad relativa del ambiente, o a 45°C y 75% de humedad relativa.

“En consecuencia, el estudio de estabilidad aportado por el solicitante demuestra que, efectivamente, sí se presentan ventajas sorprendentes e inesperadas que no se habrían podido predecir o anticipar a partir de las enseñanzas generales de los documentos citados por el Examinador, toda vez que ninguno de dichos documentos sugiere la existencia de polimorfismo para el principio activo melagatrán, y mucho menos son capaces de indicar un proceso o método adecuado para llevar a cabo la fabricación de dichos cristales. Por consiguiente, la presente invención reivindicada es completamente patentable.

“No obstante el hecho de que el solicitante sí haya aportado una prueba experimental que demuestra la sorprendente estabilidad química de las formas cristalinas

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

reivindicadas, en la resolución impugnada se contesta a este hecho manifestando simplemente que 'el hecho de que la forma cristalina presente una mejor estabilidad mejorada, en comparación con el compuesto amorfo, no es sorprendente, porque en general los cristales tienen más pureza, estabilidad y solubilidad que la forma amorfa'...

"Una vez más, este tipo de afirmaciones demuestran el desconocimiento que el Examinador asignado al caso tiene acerca del campo de la cristalografía y el fenómeno del polimorfismo. En efecto, tal como ya se ha indicado en este mismo escrito, no existe capacidad de predicción frente a las propiedades que una nueva forma cristalina pueda presentar, tal como lo afirman diversos expertos en el campo y se demuestra mediante la literatura aportada, por lo que decir que en 'general' los polimorfos cristalinos tienen, por ejemplo, 'más pureza, estabilidad y solubilidad que la forma amorfa' constituye una simplificación que carece de sustento técnico que no puede ser considerada como una afirmación válida para desvirtuar los resultados experimentales, específicos para el presente caso, que fueron adjuntados por el solicitante y que muestran el efecto sorprendente de los compuestos reivindicados...

"Sobre este particular, me permito dirigir nuevamente la atención de ese Despacho a la declaración rendida por una experta en la materia como lo es la Dra. Nagard, quien en los numerales 9 a 11 de su experticio manifiesta lo siguiente:

'(9) Creo que los datos experimentales proporcionados por medio del Anexo A demuestran claramente una ventaja inesperada al poner de manifiesto la estabilidad química mejorada de una forma cristalina de melagatrán descrita en la presente solicitud sobre la forma amorfa obtenida por medio de WO 94/29336.

"(10) Si bien, puede ser que espere que una o más formas cristalinas de una sustancia sean más estables desde un punto de vista físico que la correspondiente forma amorfa, este significativo incremento en la estabilidad química para la forma cristalina se convierte en una sorpresa para mí y no podría haber sido predicha de ninguna forma a la luz de WO 94/29336 o cualquier otro arte anterior del cual esté enterada.

"(11) Claramente, esta estabilidad química mejorada, que se observa en una forma cristalina de melagatrán proporciona una significativa e inesperada ventaja desde el punto de vista de facilidad de manipulación, fabricación de composiciones farmacéuticas que incluyan la sustancia fármaco, y subsecuente almacenamiento en forma sólida (por ejemplo, en la forma de tabletas orales) antes de y durante la distribución, en farmacias y de hecho en los hogares de los pacientes'.

"De acuerdo con lo anterior, ese Despacho podrá notar claramente que en la opinión de una verdadera experta en la materia, la presente invención sí enseña un efecto

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

sorprendente (ver numeral b.2.1 anteriormente transcrito), como lo es la estabilidad química mejorada totalmente inesperada, en donde este efecto sorprendente constituye una mejora sustancial (ver numeral b.2.2) de un efecto de la misma índole,...

"Por todo lo anterior, es completamente claro que el objeto de la solicitud denegada sí cumple con las consideraciones técnicas necesarias para que se le reconozca el nivel inventivo, tal y como han sido expuestos en una publicación de los méritos del Manual Andino de Patentes, y más aún, como se ha demostrado por medio de datos experimentales y la opinión de una experta en la materia como la Dra. Nagard, quien no duda de calificar de sorprendente e inesperada la estabilidad química de las formas cristalinas de melagatrán enseñadas por el solicitante.

"Es claro entonces, que la materia objeto de la presente invención no podría derivarse de manera obvia a partir del estado de la técnica disponible, toda vez que la simple existencia de las formas cristalinas de melagatrán no podrían ser predichas, teniendo en cuenta además, que fue obtenida en una forma que tampoco podría resultar obvia.

"Por lo tanto, es preciso concluir que partiendo del hecho ya demostrado de que la simple existencia de dichos polimorfos de melagatrán, su estructura cristalina, su método de preparación y sus propiedades químicas y físicas no podrían ser predichas, las formas reivindicadas cumplen sin lugar a dudas con el requisito de nivel inventivo exigido por la Decisión 486".

En cuanto se refiere al nivel inventivo del proceso reivindicado manifiesta que, contrario a lo establecido por esta Oficina, "(...) emplea solventes completamente específicos, y permite llegar a construir una estructura cristalina definida y diferente a la estructura amorfa conocida para el melagatrán.

"Lo anterior no equivale a simplemente cristalizar cualquier sal, a partir de una solución de la misma, toda vez que es del conocimiento de una persona medianamente versada en la química del estado sólido, que los términos 'cristalización' o 're-cristalización', se emplean usualmente en forma general para denotar precipitación o solidificación de un soluto a partir de una solución, aún cuando la morfología resultante del producto obtenido sea un sólido amorfo.

"Sobre este particular, es necesario aclarar a ese Despacho que el término 'recristalización' empleado en la referencia D1, no indica que está obtenido una forma cristalina de un producto, y mucho menos una de las novedosas formas cristalinas de melagatrán reveladas en la invención denegada, por el contrario, de acuerdo con la propia referencia citada (página 246), es claro que dicha expresión denota allí el uso de este tipo de técnica para la separación de mezclas de isómeros, tal como me

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

permite transcribir a continuación '...y en aquellos casos donde la reacción resulte en una mezcla de estereoisómeros, éstos son opcionalmente separados por técnicas cromatográficas estándar o de re-cristalización, y si se desea se aísla un estereoisómero único' (página 246 del documento WO 94/29336 citado como D1).

"El hecho de que el solicitante de la referencia D1 emplee el término re-'cristalización' sin obtener un producto cristalino no es algo sorprendente, ya que como se ha manifestado en reiteradas oportunidades, dicho término es usualmente empleado en forma 'genérica' para denotar precipitación o solidificación de un sulfato a partir de una solución aún cuando la morfología resultante del producto obtenido sea un sólido amorfo. Para demostrar lo anterior, solicito a ese Despacho que examine las siguientes referencias de la literatura que se anexan al presente escrito, las cuales son ejemplos que demuestran el uso genérico de la palabra 'recristalización':...

"La patente U.S. 5,378,729. En el ejemplo 24, se señala que el producto fue recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano (como en el caso de las referencias citadas por ese Despacho que emplean los mismos solventes) para dar un sólido amorfo ligeramente amarillo. En el ejemplo 76, se señala que el producto fue recristalizado a partir de acetato de etilo/hexano como un sólido coloreado Beige.

"Con base en estas referencias, es claro que la palabra 'recristalizado' empleada en los documentos citados por ese Despacho hace referencia a la obtención de un sólido amorfo y por lo tanto, es claro que la simple mención de este término no puede conducir, como erróneamente ha establecido el Examinador, a la revelación del arte anterior de una forma cristalina de melagatrán, o a sugerir un método para llegar a alguna de ellas.

"Como puede observarse en los procedimientos de preparación indicados o establecidos en los documentos citados por ese Despacho, las etapas y condiciones establecidas en dichos documentos son claramente diferentes del procedimiento establecido en la presente solicitud para obtener las formas cristalinas del melagatrán. Estas diferencias en los procedimientos claramente indican que se trata de productos distintos, esto es, que los procedimientos de los documentos citados conducen invariablemente a la obtención de un compuesto amorfo, mientras que las etapas y condiciones del procedimiento seguido en la presente invención, conducen a obtener las formas cristalinas reivindicadas.

"Es decir, que además del hecho de que los documentos citados por ese Despacho no indican la existencia de las formas cristalinas hidrato, anhidrato e iso-propanolato/hidrato de melagatrán, los procedimientos allí descritos no podrían de ninguna manera conducir a la obtención de dichas formas cristalinas reivindicadas en la presente solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

"Por otra parte, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que el método aplicado para la obtención de los polimorfos cristalinos de melagatrán, confiere altura inventiva a ese nuevo polimorfo debido a los resultados inesperados alcanzados por tal método.

"En verdad, es un hecho bien reconocido que incluso cuando se asume (sobre la base de una pura especulación) que un compuesto dado que exhibe una forma amorfa puede además existir como una nueva forma cristalina, es imposible predecir cuál método de preparación específico podrá producir dicha forma.

"La imposibilidad de predicción del método de preparación que produciría una forma cristalina determinada, también es confirmada por el Dr. Bernstein en su artículo 'Crystal growth, polymorphism and structure-property relationship in organic crystals' (copia anexa), en donde se establece que 'el rango de combinaciones de condiciones de crecimiento de cristales es virtualmente infinito, y no existe forma de garantizar la preparación de polimorfos adicionales de una sustancia, mucho menos de garantizar la generación de 'todos ellos' (copia anexa)...

"Ahora bien, la imposibilidad de predecir si cualquier proceso dado produciría una forma cristalina nueva de un compuesto que no se sabe si exhibe polimorfismo y la imposibilidad de predecir cual proceso posiblemente produciría esta nueva forma cristalina, implica que los investigadores activos en el campo de la presente invención trabajan en la ausencia de cualquier expectativa de éxito. En su lugar, trabajan con el deseo de obtener resultados útiles sobre la base de una simple especulación.

"Con base en lo anterior, es claro que ninguno de los documentos citados por el Examinador pueden hacer obvio el objeto de la presente invención, y menos cuando lo que revelan es una forma amorfa de melagatrán y el método de preparación de esa forma amorfa. Esto es debido a la imposibilidad de predecir, como se ha mencionado anteriormente, la manera de obtener una forma cristalina de un compuesto dado, mucho menos cuando la revelación conocida de tal compuesto en el estado de la técnica indica su obtención únicamente como un sólido amorfo.

"Por lo tanto, la imposibilidad de predicción del método de preparación de una forma cristalina novedosa, incluso por analogía con los métodos conocidos para la preparación de otras formas cristalinas, hace de un polimorfo cristalino novedoso un objeto claramente inventivo. En particular, la imposibilidad de predicción del método de preparación de las novedosas formas cristalinas de melagatrán, máxime cuando los métodos conocidos indican la preparación de una forma amorfa de dicho compuesto, hace de las formas cristalinas materia inventiva".

Finalmente, dirige la atención del Despacho al hecho de que "la patentabilidad del objeto de la presente invención ha sido aceptada por las Oficinas de Patentes de Sur

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

África, Estados Unidos de América, Singapur, Rusia, Filipinas, Nueva Zelanda, Indonesia y Australia. Más aún, también han sido aceptadas en Europa reivindicaciones correspondientes a las actuales reivindicaciones independientes 1, 3 y 6..."

CUARTO: Que para atender lo señalado en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo es preciso resolver todas las cuestiones que hayan sido planteadas y las que aparezcan con motivo del recurso, en los siguientes términos:

NORMA APLICABLE

El artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina establece que: "Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial".

Por su parte, el artículo 18 de la Decisión 486 señala: "Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

EL CASO EN ESTUDIO

Examinado nuevamente el expediente al que se refiere el presente trámite administrativo se advierte que el objeto de la solicitud lo constituye, según el resumen de la misma: "melagatrán en una forma la cual es sustancialmente cristalina..." (ver folio 1 vuelto).

Argumenta el recurrente que "Con el fin de demostrar no solo que la presente solicitud sí cumple con el requisito de altura inventiva, sino además que el examen de patentabilidad realizado por el Examinador corresponde a una interpretación errada y subjetiva tanto de la invención como de los parámetros a tener en cuenta cuando se analiza este requisito, de la manera más atenta me permito dirigir la atención de ese Despacho a las consideraciones que sobre esta materia establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación 'Manual Andino de Patentes'... En efecto, para una correcta apreciación del requisito del nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, el Manual Andino de Patentes bajo el número 10.8.1, titulado Química, establece lo siguiente:

'b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

"Respuesta:

"1. Que el compuesto posea una estructura inesperada; o

"2. Que el compuesto exhiba un uso o un efecto sorprendente.

"b.1. Estructura inesperada

"Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere el nivel inventivo.

"b.2. Efecto o uso no esperado

"b.2.1 La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para los compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica...

"Así las cosas, es claro que ninguno de los documentos citados, ya sea solos o en combinación, pueden hacer que una persona versada en la materia deduzca la estructura de las nuevas formas cristalinas de melagatrán, toda vez que ni siquiera su existencia podía ser anticipada. Más aún, es un hecho plenamente reconocido en el campo del polimorfismo cristalino que a pesar de que se pueda especular acerca de la existencia de un nuevo polimorfo, no existe un camino o manera que pueda permitir la predicción de dicho polimorfo, mucho menos de sus características estructurales y propiedades químicas y físicas. Sobre este particular, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho de que la anterior afirmación fue suficientemente sustentada en la respuesta presentada ante esa Oficina con fecha de 10 de Octubre de 2005, mediante las enseñanzas de personas verdaderamente versadas en la materia que trabajan en el campo de la obtención de polimorfos, tal campo el Dr. Desiraju, por lo que resulta claro que de ninguna manera es posible predecir la existencia de una forma cristalina, así como tampoco es posible predecir su estructura, propiedades y método de obtención, por lo cual el objeto de la invención denegada no puede derivarse a partir de las enseñanzas de los documentos citados, toda vez que ninguno de ellos llega a sugerir o indicar la existencia de polimorfismo en la sustancia melagatrán, y mucho menos pueden llegar a enseñar la forma de preparar tales formas cristalinas..."

Para responder a estas manifestaciones del recurrente resulta pertinente precisar, en primer término, que el mencionado Manual Andino de Patentes es sólo una guía para los examinadores de patentes y no constituye en modo alguno legislación aplicable propiamente dicha. Pero aún así, no resulta aplicable lo citado del dicho Manual, en

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

la forma que prevé la recurrente, comoquiera que la situación que plantea esta solicitud es diferente. En efecto, como bien cita la recurrente "La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para los compuestos nuevos..." (subrayas de la Oficina)

De acuerdo con lo anotado, debe partirse de la base de que se trata de una estructura química nueva o dicho en otras palabras de una 'nueva entidad química'. Parece que el error deriva del hecho que el solicitante olvidó o no contextualizó adecuadamente la referida cita. Volviendo a esta cabe reformularse la pregunta e indagar "b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto nuevo tenga nivel inventivo?". A lo cual debe responderse que en este caso el compuesto no es nuevo, puesto que el compuesto N-((R)-(((2S)-2-((p-amidobencil)carbamoil)-1-azetidini) carbonil)cicloheximetil)glicerina, de la fórmula:



También conocido como Melagatrán, este compuesto se enseña tanto en el documento WO 94/29336 (D1), ver folios 199 a 204, como en WO 97/23499 (D2), ver folios 205 a 210 y WO 98/16252 (D3), ver folios 211 a 217. Si la estructura química fuese nueva, tendría otro nombre químico y como tal podría ser patentable, pero es claro que no es este el caso, porque no es que se esté en presencia de una estructura química "muy próxima a las del estado de la técnica" sino que es idéntica.

Reitera el recurrente que "En el presente caso, el solicitante ya ha señalado en forma clara, y con base en las mismas enseñanzas de los documentos citados por el Examinador, que la estructura de la nueva Forma cristalina de melagatrán resulta completamente impredecible e inesperada, debido a la falta de indicaciones o sugerencias en los documentos pertenecientes al estado de la técnica más cercano que evidencien el polimorfismo del melagatrán, y que es precisamente gracias a este concepto de 'estructura inesperada o impredecible' que se cumple con el requisito fundamental para reconocer la existencia de nivel inventivo. En vista de lo anterior, la persona versada en la materia no se encontraría en capacidad de predecir en forma obvia o evidente, a partir de las enseñanzas del estado de la técnica la novedosa estructura cristalina que caracteriza el objeto de la presente invención..."

Con relación a este punto del recurso debe recordarse que de acuerdo con lo enseñado en el antecedente D4 aunque no es posible predecir que el compuesto que se obtiene inicialmente en forma amorfa pueda estar en forma cristalina, una persona normalmente conocedora de la materia sigue, como parte del proceso normal después de la síntesis, el paso de purificación que consiste en aislarlo en diferentes tipos de solventes, en los cuales lo que ocurre de manera espontánea es que estos cristalizan.

Ahora bien, la forma de los cristales obtenidos depende de las impurezas de la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

solución, también del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente. Así las cosas, los cristales obtenidos no son propiamente el resultado de una actividad creativa del hombre y, por tanto, no implican nivel inventivo como el requerido para el otorgamiento de patente, esto aunque no se pueda predecir su estructura cristalina. Y más aún, por ser tan conocido el paso de cristalización en solventes, no se puede considerar esta forma de preparación como inventiva.

Según la recurrente "(...) con el fin de demostrar que la forma cristalina de melagatrán reivindicada sí presenta propiedades sorprendentes e inesperadas que brindan una solución efectiva a los problemas de estabilidad del principio activo en las formulaciones medicamentosas, el solicitante presentó a ese Despacho con su memorial de 4 de Octubre de 2005 un estudio denominado como anexo A, en el cual se podía apreciar la mayor estabilidad química presentada por la forma cristalina de melagatrán frente a la forma amorfa enseñada en el estado del arte (documentos D1, D2 y D3). En dicho estudio, el solicitante comparó la forma cristalina de los ejemplos de la presente invención, y la forma amorfa de melagatrán, tal y como es revelada en la solicitud internacional de patente WO 94/29336, la cual representa entre los cuatro documentos citados, el arte anterior más cercano, toda vez que trata sobre la misma sustancia química. Las dos formas de melagatrán sobre las que se llevó a cabo el estudio, fueron almacenadas a 50°C/Humedad Relativa (HR) ambiente, y adicionalmente se llevó a cabo otro ensayo a 40°C/75% de HR. En ambos ensayos se determinó la cantidad de impurezas presentes con el transcurso del tiempo, mediante cromatografía líquida. Los resultados son presentados como la cantidad total (porcentaje) de melagatrán comparado con el área total del cromatograma en tiempos de almacenamiento de hasta seis semanas. Los resultados obtenidos claramente demuestran la estabilidad química significativamente mejorada de la forma cristalina de melagatrán probada, frente a un material amorfo de la misma sustancia. Adicionalmente, se aprecia claramente que después de tres semanas, el material amorfo presenta un incremento de 2 a 3 veces en la cantidad de impurezas químicas, mientras que para la forma cristalina hidrato, tan solo se aprecian aumentos insignificantes después de 6 semanas de almacenamiento, sin importar que sea a 50°C y humedad relativa del ambiente, o a 45°C y 75% de humedad relativa..."

En cuanto se refiere a estas expresiones de la recurrente cabe aclarar que obviamente toda forma cristalina contiene menos impurezas que la forma obtenida después de la síntesis del compuesto. Y todo compuesto recién sintetizado debe aislarse del medio en el cual se obtuvo y, como ya se señaló, la forma es mediante la cristalización en solventes. Se reitera que aunque las formas cristalinas no están expresamente mencionadas en las anterioridades, se considera que no tienen nivel inventivo, porque la disposición de las moléculas para formar uno u otro cristal es una característica intrínseca del compuesto denominada polimorfismo y el hecho de establecer cuales son los polimorfos de un compuesto, su estabilidad, mejor forma de

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 11063

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-048529

obtención de cada uno de ellos y su posterior integración con los demás componentes de la formulación, es un proceso rutinario y obligatorio, previo a la elaboración de una preparación, con el fin de que esta tenga un comportamiento reproducible. Además, no se aprecia nivel inventivo porque el compuesto presenta las mismas propiedades anticoagulantes, inhibidoras de trombina y no presenta propiedades sorprendentes o inesperadas que resuelvan algún problema en la técnica, cuando se compara con el compuesto del estado del arte. En síntesis, no se está en presencia de una actividad creativa del hombre que implique un avance tecnológico en relación con la técnica existente. Tampoco se observa una ventaja comparativa sorprendente con respecto al compuesto enseñado en la anterioridad, en consecuencia es claro que no hay nivel inventivo en el objeto reivindicado.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que el objeto de la solicitud denegada no cumple con los requisitos de patentabilidad, en particular el del nivel inventivo; en consecuencia, no se halla mérito para revocar la decisión impugnada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 34297 de 21 de diciembre de 2005 por medio de la cual se negó una patente de invención.

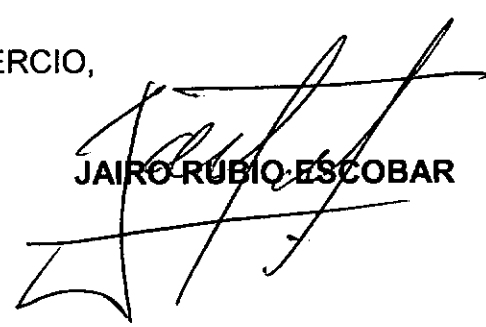
ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Alicia Lloreda Ricaurte, en su calidad de apoderada de ASTRAZENECA AB, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los

28 ABR. 2006

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctora
Alicia Lloreda Ricaurte
Calle 72 No 5-83, Piso 5
Bogotá D. C.