

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 00132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

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 13279 de 25 de mayo de 2006, la Superintendencia de Industria y Comercio negó el privilegio de patente de invención a la creación denominada: 'FORMA POLIMORFA DEL CITRATO DE (2S, 3S)-N-(METOXI-5-T-BUTILFENILMETIL-2-DIFENILMETIL-1-AZABICICLO [2,2,2] OCTAN-3-AMINA(CITRATO MONOHIDRATO) Y SUS COMPOSICIONES FARMACEUTICAS'.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 05 de julio de 2006 bajo el número 00 039195 00009 0000, el doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de la sociedad PFIZER PRODUCTS INC., 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:

Manifiesta el recurrente que difiere del análisis expuesto por el Despacho para desvirtuar la claridad y el nivel inventivo de la materia reivindicada con la presente solicitud y agrega:

"Con referencia a los comentarios expuestos por ese Despacho respecto a que un compuesto químico solo puede ser definido por su estructura química, deseo manifestar que respetuosamente difiero del análisis presentado, pues contrario a lo sugerido en su opinión, la Reivindicación 1 de la presente solicitud define el compuesto reclamado, ante todo, mediante su estructura química. Es así como la reivindicación independiente 1 define explícitamente que lo que se reclama es una forma específica del compuesto químico claramente definido por su nombre IUPAC y su fórmula estructural.

"Así las cosas, queda claro que la identidad química del compuesto reivindicado está perfectamente definida. Sin embargo, enfatizo sobre el hecho que la presente solicitud de patente no pretende reivindicar el compuesto monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina per se, por el contrario la presente invención se limita a reclamar únicamente la forma

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

polimórfica caracterizada inequívocamente por el patrón de difracción de rayos X, descrito en la Reivindicación 1.

"Una vez más subrayo que la presente solicitud de patente no reclama la totalidad de las posibles modalidades del (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, por el contrario, el solicitante solo desea reclamar la forma novedosa e inventiva correspondientes al polimorfo descrito en la Reivindicación 1.

"Ahora bien, siendo que lo que se reclama no es el compuesto como tal, sino una de sus configuraciones del estado sólido, la organización cristalina de la Reivindicación 1, planteo la siguiente pregunta al Examinador: ¿cómo podrá limitarse la definición de la invención a la fórmula molecular y la estructura química del compuesto? Si así se hiciera, no se estaría especificando inequívocamente la invención objeto de esta solicitud, puesto que la organización molecular cristalina reivindicada no se puede caracterizar por la fórmula química del compuesto, sino precisa y específicamente por la configuración de la red cristalina adoptada; es más, si la definición de la invención se limitara a la especificación de la estructura molecular, tal como lo sugiere ese Despacho, el alcance de la invención cubriría modalidades que no pretende la presente solicitud, como pueden ser formas polimórficas adicionales que pueden ser desarrolladas en el futuro.

"De acuerdo con lo argumentado por ese Despacho y siguiendo las indicaciones del Manual Andino de Patentes, es importante resaltar que cuando no hay otra forma de caracterizar una invención, es perfectamente válido utilizar valores de parámetros únicos, inequívocos y característicos de propiedades medibles, siempre que el parámetro pueda ser determinado sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión... ¿De qué manera puede definirse un cristal, si no por los parámetros obtenidos que reflejan su estructura, como por ejemplo, los resultados inequívocos del análisis de difracción de rayos X (DRX)?

"Bien lo anota ese Despacho en su concepto (ver punto 1.a-) cuando afirma que en la reivindicación de un objeto nuevo (un compuesto), éste deberá diferenciarse de los compuestos presentes en el estado de la técnica. Precisamente, la descripción de las características esenciales del cristal reivindicado mediante su patrón de DRX diferencian el polimorfo reivindicado de manera inequívoca de otras formas cristalinas que eventualmente pueda presentar dicho compuesto y que la presente solicitud no pretende abarcar.

"Es importante anotar que la técnica de DRX es una metodología ampliamente conocida y plenamente aceptada para la identificación y caracterización de las diversas formas cristalinas de los materiales.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 00632170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

"Como soporte a lo anterior, anexo una declaración del Dr. José Antonio Henao, quien es director del laboratorio de cristalografía de la Universidad Industrial de Santander, y una autoridad reconocida en el ámbito de la cristalografía, en la que derivado de su experiencia profesional manifiesta en calidad de experto en el tema que la técnica de difracción en polvo de rayos X es una herramienta analítica válida para la identificación y caracterización inequívoca de sólidos cristalinos...

"La literatura científica y la declaración del Dr. Henao enseñan que la cristalografía de rayos X es capaz de reflejar diferencias estructurales entre diversos cristales, y en muchos casos puede ser definitiva para la identificación y caracterización de polimorfos. Es más, siempre que sea posible, esta información debe ser incluida en los métodos analíticos utilizados para definir un sistema polimórfico. El análisis de DRX se emplea para determinar los detalles de la estructura molecular y cristalina de los sólidos, como son por ejemplo, distancias de enlace, ángulos de enlace, interacciones moleculares, etc., y es asimismo la fuente de algunos de los datos medibles más precisos de las características estructurales de los materiales cristalinos...

"El polimorfismo en sólidos cristalinos se define como los materiales que tienen la misma composición química, pero que presentan diferentes configuraciones estructurales, mostrando diversas organizaciones de las redes cristalinas, por lo tanto, este tipo de objetos no puede ser definido únicamente por sus características químicas. La descripción de estos materiales obligatoriamente debe realizarse mediante características que reflejen dicha configuración estructural del cristal. Así las cosas, la medida de los ángulos de difracción en experiencias de DRX, provee información detallada del espaciado entre planos atómicos en el cristal y la simetría de la estructura en redes con unidades repetitivas regularmente. En consecuencia, los patrones derivados de los ensayos de DRX constituyen una huella digital de la configuración cristalina específica del compuesto estudiado, que lo identifica inequívocamente respecto de otras muestras cristalinas del mismo compuesto. En resumen, los patrones de DRX contienen numerosos picos (como los relacionados para las formas reclamada en la reivindicación 1) correspondientes al espaciamiento periódico de los átomos en un sólido cristalino; de hecho, usando técnicas matemáticas y software adecuado, es posible indexar los datos de DRX para descifrar inequívocamente el arreglo molecular en un cristal, llegando al reconocimiento inequívoco del sistema de cristalización del sólido...

"Así pues, la técnica analítica de DRX es una de las herramientas de caracterización de materiales cristalinos más importante y confiable..., ya que determina directamente las diferencias de empaquetamiento y conformación molecular entre los cristales. Esta técnica es usada en la química del estado sólido y las ciencias de materiales porque indudablemente, en cuanto a formas polimórficas se trata, diferentes parámetros de la red dan origen a diversas posiciones inequívocas y únicas de los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

picos en el patrón de difracción... En conclusión, es irrefutable que la técnica de DRX es completamente válida para identificar y definir los materiales cristalinos e incluso para diferenciar varios polimorfos entre sí.

"Lo anterior lo reconoce claramente la Cámara de Apelaciones de la Oficina Europea de Patentes (EPO) cuando establece en uno de sus conceptos que la técnica de DRX es aceptable incluso para el análisis semi-cuantitativo y la estimación de abundancias en mezclas de materiales cristalinos; es más, en otro de sus conceptos la cámara de apelaciones de la EPO asegura que las diferencias entre dos materiales cristalinos se demuestran principalmente por sus perfiles de DRX, apoyado por técnicas analíticas adicionales.

"Finalmente, llama poderosamente la atención el hecho que la Superintendencia de Industria y Comercio ha aceptado en el pasado la definición de materiales cristalinos mediante la utilización de los parámetros característicos de difracción de rayos X en polvo... Por lo demás, ese Despacho reconoce en su concepto la validez de los anteriores argumentos cuando afirma que los valores de las distintas interplanares permiten determinar la estructura molecular del material y la estructura de la unidad de celda. Es más, el propio Despacho explica que a partir de los datos de DRX se deriva: a) la estructura química y la posibilidad de obtener información parcial de los átomos y la estructura molecular del cristal, y b) la unidad de celda, deriva de la aptitud para establecer el hábito cristalino de la estructura atómica. Por lo tanto, no se comprende la contradicción cuando trata de argumentar igualmente que dichas determinaciones no se consideran 'absolutas y definitivas', siendo que como se demostró anteriormente y toda persona medianamente versada en la materia lo reconoce, los patrones de DRX son la información más idónea para la identificación y caracterización de materiales cristalinos, pues claramente la información cristalográfica puede ser considerada legítima hasta para la determinación tridimensional de una molécula sin contar con ninguna información de orden químico.

"En conclusión, resulta inaceptable que ese Despacho, exponiendo una posición a todas luces subjetiva e insostenible, contradiga las evidencias anteriormente mencionadas que se sustentan debidamente con referencias bibliográficas, la opinión de expertos en la materia y conceptos válidos en el ámbito de las patentes de invención como las opiniones de la EPO. Por lo tanto, considero que queda claro que ese Despacho se equivoca cuando afirma que los datos de DRX no son válidos para caracterizar un polimorfo.

"Me refiero ahora a afirmaciones realizadas por ese Despacho de las que se puede deducir que la posición adoptada en este caso resultaría una indicación general y aplicable de manera sistemática y predefinida a todas las invenciones relacionadas con el desarrollo de nuevas formas cristalinas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

"Ese Despacho sostiene repetidamente a lo largo de la resolución impugnada que la invención reivindicada se deriva únicamente de la capacidad molecular para permanecer en una forma sólida dada, imposible de inducir por propósito particular de un investigador. Es decir, los polimorfos se deben únicamente a la capacidad particular de cristalización inherente a la propia naturaleza del compuesto en atención a sus capacidades intrínsecas. Es más, ese Despacho asegura que el análisis de los resultados obtenidos mediante técnicas analíticas (DRX), aunque revelan la aptitud cristalina derivada de la naturaleza del compuesto, no pueden considerarse una representación de la actividad inventiva en torno al develamiento de un nuevo cristal, dado que éste corresponde a una propiedad natural del estado sólido.

"En primer lugar, solicito a esa dependencia aclarar el sentido de la afirmación que indica que el desarrollo de polimorfos corresponde al simple develamiento de unas formas cristalinas aún desconocidas, dadas por la naturaleza de los compuestos. Siendo este el caso, según la resolución impugnada, lo que esa Dependencia sugiere es que las formas cristalinas no corresponderían a invenciones si no a meros descubrimientos?

"Ahora bien, contrario a lo sugerido por ese Despacho, que propone de manera general que polimorfos no son patentables, por 'corresponder a una propiedad inherente de las moléculas en estado sólido, no inducido por un inventor', quiero insistir que sobre el hecho que ese mismo Despacho se ha pronunciado a favor de la patentabilidad de formas polimórficas de un compuesto, por ejemplo en respuesta a una Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho contra la resolución No 20167 de 24 de agosto de 2002, proferida por el Superintendente de Industria y Comercio (ver anexo 8). En ese caso, el Despacho reconoció que una forma polimórfica de un compuesto posee 'el nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, ya que para una persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener una forma física del compuesto que corresponda a un patrón de difracción de rayos X'. Es más, la obtención de un polimorfo se deriva directamente del trabajo experimental y creativo del inventor. El polimorfo reivindicado, y en general los cristales, corresponden a invenciones patentables que no se obtienen de manera natural como lo sugiere ese Despacho; éstos no se producen de manera espontánea en la naturaleza, si no que por el contrario, se requiere de unas condiciones de preparación específicas y creativas que permitan su obtención. De hecho ese Despacho falla en demostrar la existencia previa del polimorfo reivindicado (aceptando su novedad) lo que significa que dicho estado cristalino no hace parte de las formas de existencia previa o naturales del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, como de hecho debería encontrarse de ser cierta la afirmación de ese Despacho y si el polimorfo reivindicado fuera una propiedad natural de la molécula. Claramente, la forma cristalina reivindicada en la presente solicitud se deriva únicamente del esfuerzo creativo del inventor y no se da

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

de manera natural o espontánea, empezando porque es una sustancia de origen sintético y por tanto proviene de la intervención directa y definitiva del inventor. Para contradecir lo anterior, solicito al examinador citar referencias concretas que demuestren la existencia 'natural' y previa del polimorfo reivindicado.

"En la citada respuesta a la acción de nulidad, queda claro que la obtención de polimorfos no puede considerarse obvia o evidente, puesto que los parámetros adecuados de fabricación deben ser escogidos racionalmente dentro de una gran diversidad de factores, más aún cuando no existen antecedentes en el estado de la técnica que sugieran el método a seguir, como bien ocurre en el presente caso y se demostrará más adelante en el análisis referente al nivel inventivo involucrado en la invención reivindicada. Es más en su concepto, ese Despacho reconoce que la ocurrencia ordinaria del fenómeno de polimorfismo no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuales compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas. En relación con solicitudes de patentes que traten acerca de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, ese Despacho anota que es perfectamente claro que la justificación de su protección radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica, lo que es visiblemente el caso de la presente invención. Así las cosas, y de acuerdo con la posición sostenida por ese Despacho en referencia a la protección de formas polimórficas, la forma física aquí reclamada posee nivel inventivo necesario como para acceder a un privilegio de patente, puesto que para una persona versada en la materia, no resulta obvio, ni se deduce evidentemente del estado de la técnica obtener la forma física del compuesto que corresponda al patrón de difracción de rayos X como el que se describe en la reivindicación 1.

"Sinceramente es inexplicable que ese Despacho desvirtúe sin un soporte conceptual sólido, pero solo utilizando argumentos subjetivos, todo el trabajo creativo realizado por el inventor para llegar a la forma cristalina reivindicada, que por lo demás, era totalmente desconocida hasta entonces. Por lo demás, raya en lo absurdo sugerir que ciertas invenciones no tienen nivel inventivo porque la naturaleza de la materia reivindicada 'esperaba' a que se dieran las condiciones para manifestarse.

"Ahora bien, en relación con las objeciones planteadas por ese Despacho asegurando que el nivel inventivo de la materia que reivindica la presente solicitud se afectaría por las anterioridades citadas (D1 y D2), me permito exponer los siguientes argumentos que evidencian lo desatinado del análisis presentado en el estudio de fondo de la referencia.

"En primer lugar deseo reafirmar que la presente solicitud se refiere única y exclusivamente al citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, en particular en la forma polimórfica definida de la Reivindicación 1 por sus características de DRX. Adicionalmente, se reclama el procedimiento de preparación de dicha forma cristalina y composiciones farmacéuticas que la contengan. Es claro que la presente invención reclama una forma cristalina polimórfica del mencionado compuesto, pero de ninguna manera el compuesto en general per se.

"En relación con las anterioridades citadas en calidad de arte previo relacionado con la invención reivindicada, es necesario aclarar que D1 y D2 no pueden considerarse como referencias que afecten el nivel inventivo de la presente solicitud, puesto que el capítulo reivindicatorio de esta solicitud no pretende en ningún momento reclamar citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina per se. Es más, no se encuentra en D1 o en D2 referencia alguna a la posibilidad de producir formas polimórficas del compuesto en mención, todo lo que revelan estas anterioridades es el compuesto per se (como base libre) y la posibilidad de que dicho compuesto pueda formar alguna sal. No hay en D1 o D2, enseñanza alguna que llevara a una persona medianamente versada en el arte a preparar una sal cristalina higroscópica y estable de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, como se define en la Reivindicación 1, caracterizada inequívocamente por su patrón de DRX.

"Subrayo el hecho que aunque la fórmula química general de la forma cristalina reivindicada fue revelada previamente y hace parte del estado de la técnica (por ejemplo en D1 y D2), esto no reduce el carácter inventivo de una forma polimórfica específica. Claramente, no hubiera podido ser obvio para una persona versada en la materia que la forma polimórfica reivindicada podría existir o que fuera posible su obtención, de ser así ese Despacho debería demostrarlo taxativa y concluyentemente. Así las cosas, la presente invención revela inesperadamente que es posible obtener una nueva forma cristalina del compuesto en cuestión, que por lo demás, presenta características ventajosas de estabilidad. Con relación al arte previo, otras formas utilizadas anteriormente del compuesto como la sal metanosulfonato, se reconocían por sus propiedades inconvenientes de higroscopicidad y consiguiente inestabilidad; por el contrario, la forma polimórfica descrita y reclamada por la presente solicitud supera todas las dificultades mencionadas, lo que comprueba el carácter inventivo e inesperado con respecto al arte previo.

"Así mismo, ni D1, ni D2, independientemente o en combinación, sugieren el procedimiento para obtener la forma polimórfica reclamada por la presente invención. Específicamente, ese Despacho falla en demostrar que las mencionadas anterioridades enseñarían cómo adicionando ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona (la disolución del sólido ocurre durante 2 horas) y luego filtrando

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

agitando la solución transparente formada durante toda la noche, para luego adicionar isopropil éter filtrado, seguido de la adición de agua filtrada y la agitación de la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización (durante 16 horas), fuera posible recoger por filtración la sal blanca cristalina reivindicada, para luego ser secada a 45°C en vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas.

"Considero que ese Despacho se equivoca afirmando que el uso de herramientas conocidas y disponibles para el desarrollo de productos inventivos, afecte el resultado mismo de la invención. Aunque los métodos de cristalización sean una herramienta bien conocida en el arte químico, no hace que el resultado obtenido sea predecible a priori. Efectivamente, las técnicas no pueden predecir si existen polimorfismos, y si estos existen, las técnicas no pueden predecir sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica. Por ejemplo, muy al contrario de lo que dice ese Despacho, técnicas como DSC, DTA y TG no son usadas para predecir si un compuesto presenta una forma cristalina polimórfica específica, sino para hacer la identificación de posibles estados relevantes del sistema.

"De nuevo, no puede desconocerse lo establecido por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con relación a nivel inventivo, que determina que específicamente en el área de los inventos químicos y biotecnológicos, sucede con frecuencia que aplicando procedimientos conocidos pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia, pero que por ello, el juicio de nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.

"Así las cosas, enfatizo que el uso de herramientas conocidas y disponibles en el estado de la técnica, no reduce de ninguna manera el carácter creativo de una invención. Las técnicas analíticas, como la de DRX, la espectroscopia IR y el análisis termal DSC, entre otras, son bien conocidas en el arte químico y usadas habitualmente para caracterizar y analizar las formas cristalinas sólidas. Sin embargo, que estas herramientas sean conocidas y comúnmente usadas no hace que el resultado obtenido mediante su aplicación y la descripción del objeto en estudio sean obvios a priori para una persona versada en el arte. Dichas técnicas, no permiten la predicción de si un polimorfo dado existirá, o si existe, de saber si éste es separable, estable, y aún menos, cuales serán sus propiedades fisicoquímicas o biológicas precisas. Es más, aunque es cierto que existen herramientas computacionales que permiten entender la naturaleza del fenómeno de polimorfismo, actualmente no existe un método general para la predicción e interpretación de las propiedades de polimorfos o sistemas pseudopolimórficos.

"En resumen, ese Despacho parece haber ignorado que el carácter no obvio y no evidente de un polimorfo en particular yace en el hecho de que es imposible para una

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

persona medianamente versada en el arte, determinar, a priori, la existencia de tal polimorfo específico para un compuesto dado. No puede decirse que un polimorfo dado carece de nivel inventivo puesto a priori, ya que (i) no es posible predecir si una forma cristalina específica existe para un compuesto determinado; (ii) no es posible saber, a priori, si una forma cristalina específica existe hasta que no se haga el trabajo experimental que conduzca a la obtención de dicho cristal; (iii) no es posible predecir el acercamiento experimental para obtener un cristal de manera eficiente ya que su producción depende de múltiples factores como son la temperatura, la agitación, la velocidad de enfriamiento, la naturaleza del disolvente, la cantidad de disolvente, la pureza del disolvente, etc.; (iv) si el cristal llega a producirse efectivamente, no es posible predecir sus parámetros fisicoquímicos, como tampoco es posible predecir cuál será la efectividad farmacológica y cuál será el comportamiento del polimorfo en las diferentes formulaciones (por ejemplo en la compactación de los polvos)".

Señala por otra parte el recurrente: "cuando en mi memorial de 24 de Marzo de 2006 me refería a que la presente invención presenta una 'estructura inesperada', ese Despacho mal interpretó tal afirmación, asumiendo que el término 'estructura' solamente puede hacer referencia a configuración química elemental de la molécula, desconociendo que la configuración física del cristal forma precisamente una estructura ordenada dada por la organización de las moléculas en dicho estado sólido.

"De nuevo, el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica específica reivindicada en la presente solicitud, constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una 'estructura cristalina inesperada', con lo cual cumpliría con el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. No se está diciendo que el polimorfismo fuera inesperado para el citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina; se está diciendo que no había forma posible de predecir que existía una forma polimorfa cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina con un patrón de rayos X.

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
Espacios d	13,28	7,70	7,75	6,34	5,33	5,06	4,40

"y con las características de volatilización, fusión e higroscopicidad reveladas por la presente invención.

"Ese Despacho parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que en el ámbito químico un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) presenta una estructura inesperada, o (ii) cuando exhibe un uso o un efecto sorprendente.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

"Me sorprende sobremanera la mal interpretación de la ley por ese Despacho en cuanto a lo establecido por el Artículo 34 de la Decisión 486. Ese Despacho comete un grave error cuando afirma que los argumentos presentados por el solicitante demostrando la estabilidad mejorada de la materia reivindicada, no forman parte de los elementos iniciales del aparte descriptivo de la solicitud, motivo por el que se consideran ampliaciones de la materia inicialmente divulgada.

"Claramente, el Manual Andino de Patentes establece que ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas (argumentos, documentos o ensayos experimentales), para apoyar el nivel inventivo de la invención y demostrar el efecto técnico o ventaja alcanzado respecto del estado de la técnica más cercano.

"Para este caso en particular, el capítulo descriptivo de la solicitud menciona que la forma cristalina reivindicada del citrato monohidrato del (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina presenta una estabilidad significativamente mejorada que otras sales que en general son inestables a 5°C como el benzoato, o el mesilato que es delicuescente (página 2, líneas 1 a 6). Por lo tanto, ese Despacho no puede asumir que el argumentar hechos experimentales que sustenten la anterior afirmación resultaba una ampliación de la solicitud originalmente presentada.

"Por lo tanto, deseo reiterar enfáticamente que una evidencia muy clara del carácter no obvio de la presente invención es el hecho que la sal metanosulfonato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, fue la primera sal ensayada por los inventores de la presente invención. Sin embargo, dicha sal resultó ser higroscópica y se licuaba cuando era almacenada a 70 °C y bajo condiciones de humedad relativas del 90%. Esta sal metanosulfonato resultó inestable y alcanzó un nivel de descomposición del 3% tras 8 semanas de almacenamiento a 50°C. Ante la imposibilidad de usar la sal metanosulfonato, los inventores emprendieron una búsqueda de la sal adecuada y encontraron que la sal benzoato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina no era higroscópica. Infortunadamente, dicha sal sólo era químicamente estable a 5°C, lo cual complica y encarece significativamente el almacenamiento del compuesto. Finalmente, los inventores encontraron que la sal cristalina del citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, como se caracteriza en la Reivindicación 1, no era higroscópica y permanecía estable durante tres semanas a 70°C y bajo una humedad relativa de 75%, manteniéndose la formación de impurezas por debajo del 0.1%. Estos resultados fueron notablemente superiores a los obtenidos con cualquier otra de las formas salinas ensayadas y específicamente sobre las sales metanosulfonato y benzoato. Quiero insistir en el hecho que toda esta evidencia es un muy fuerte argumento a favor del nivel inventivo de la presente

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

invención, ya que se evaluaron más de 40 especies iónicas y todas, excepto el citrato monohidrato cristalino de la Reivindicación 1, exhibieron propiedades que hicieron posible su comercialización.

"Si la presente invención fuera obvia como afirma ese Despacho, no hubiera sido necesario llevar a cabo experimentación para establecer cuál forma salina era la más adecuada. Si la presente invención pudiera derivarse evidentemente del arte previo, una persona medianamente versada en el arte hubiera podido elegir cualquier forma salina (incluyendo el metanosulfonato y el benzoato) para producir una sal estable y no higroscópica de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina. Más aún, siguiendo las indicaciones del documento D1, una persona versada en el arte hubiera escogido la sal metanosulfonato, pues aunque dicho documento se refiere de forma general a 'sales farmacéuticamente aceptables', en los 5 ejemplos que ilustra menciona específicamente la sal metanosulfonato.

"Todo lo anterior, para requerir al examinador tomar en cuenta los anteriores argumentos, toda vez que éstos no corresponden a ampliación alguna de la materia inicialmente divulgada y constituyen soporte suficiente sustentar el nivel inventivo de la presente solicitud, pues es muy claro que fue necesario llevar a cabo experimentación, superar obstáculos y descartar formas salinas que el arte previo enseñaba como elegibles, para llegar a la forma cristalina revelada por la presente invención. Todo esto claramente indica que la presente invención no es obvia y no es evidentemente derivada del arte..."

Por último señala el recurrente que "si bien es cierto que las concesiones de patentes de oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la Superintendencia a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear..."

"Así las cosas, deseo subrayar el hecho que varias oficinas a nivel mundial han otorgado patentes de invención para el mismo polimorfo que reivindica la presente solicitud, por ejemplo la Oficina Europea de Patentes bajo el número EP1181290, la oficina estadounidense bajo el número US6255320, la oficina hondureña bajo el número No. 3.962, la oficina mexicana bajo el número 221092, entre otras. De nuevo, aunque dichas patentes no son vinculantes para la oficina nacional, si corresponden a un fuerte indicio sobre el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la invención reivindicada, puesto que los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial son requisitos universales y objetivos."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

Posteriormente, el 12 de julio de 2006, por fuera del término para interponer y sustentar recursos -dado que este se extendió hasta el 05 de julio- se presentó un escrito por el apoderado del solicitante denominado complemento del recurso, escrito este que no se acepta por ser extemporáneo.

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 una forma polimorfa del citrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-T-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina (citrato monohidrato) y sus composiciones farmacéuticas, así como un procedimiento para la producción de la forma polimorfa cristalina de la sal de citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-T-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina que comprende:

- La adición de ácido cítrico a una disolución de la base libre en acetona
- La disolución del sólido durante 2 horas
- La filtración y agitación de la solución transparente durante la noche
- La adición de isopropil-éter filtrado seguido de la adición de agua filtrada
- La agitación de la mezcla resultante a una temperatura ambiente hasta el comienzo de la cristalización
- Granulación durante 16 horas
- Recogida de la sal blanca cristalina formada por la filtración y su secado a 45 °C en vacío con purga con nitrógeno durante 24 horas.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 00032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

En particular se busca el patentamiento del procedimiento en el que la suspensión se lleva a cabo en condiciones ambientales durante 1,5 a 72 horas de granulación en isopropil-éter, alcohol isopropílico y agua, y en el que el ácido cítrico es anhidro en más del 99,5%.

Enfatiza el recurrente que la presente solicitud de patente "no pretende reivindicar el compuesto monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina per se, por el contrario la presente invención se limita a reclamar únicamente la forma polimórfica caracterizada inequívocamente por el patrón de difracción de rayos X, descrito en la Reivindicación 1. Una vez más subrayo que la presente solicitud de patente no reclama la totalidad de las posibles modalidades del (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, por el contrario, el solicitante solo desea reclamar la forma novedosa e inventiva correspondientes al polimorfo descrito en la Reivindicación 1. Ahora bien, siendo que lo que se reclama no es el compuesto como tal, sino una de sus configuraciones del estado sólido, la organización cristalina de la Reivindicación 1, planteo la siguiente pregunta al Examinador: ¿cómo podrá limitarse la definición de la invención a la fórmula molecular y la estructura química del compuesto? Si así se hiciera, no se estaría especificando inequívocamente la invención objeto de esta solicitud, puesto que la organización molecular cristalina reivindicada no se puede caracterizar por la fórmula química del compuesto, sino precisa y específicamente por la configuración de la red cristalina adoptada; es más, si la definición de la invención se limitara a la especificación de la estructura molecular, tal como lo sugiere ese Despacho, el alcance de la invención cubriría modalidades que no pretende la presente solicitud, como pueden ser formas polimórficas adicionales que pueden ser desarrolladas en el futuro..."

No obstante el énfasis del recurrente en señalar que no se pretende protección para el compuesto químico sino para una de las formas cristalinas en las que, en el estado sólido, logra organizarse ordenadamente la molécula. Como bien lo establece el doctor en química José Antonio Henao, citado por el recurrente, "Un sólido cristalino puede considerarse formalmente descrito por un sistema de motivos materiales (átomos, iones o moléculas), periódicamente ordenados en el espacio..." (ver anexo 10, folio 271)

Es decir, no es posible una configuración dada en las tres dimensiones para un compuesto sin que exista la estructura básica -o forma molecular- a la cual se le atribuye la propiedad de cristalizar en determinado ordenamiento. En otras palabras, si no existiese el sistema de motivos materiales (átomos, iones o moléculas) no sería posible obtener una configuración tridimensional ordenada. Y como todos los sistemas polimórficos tienen un origen común: la molécula, es en atención a ese origen que no es posible desligar la configuración tridimensional del núcleo, el cual es el que hace posible la obtención de una red cristalina particular, porque la capacidad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

de cristalizar es una propiedad inherente que sólo es atribuible a la estructura molecular.

En consecuencia, por tratarse de un estado sólido acusado a una identidad química, es que se reitera la objeción a la patentabilidad de la forma tridimensional del compuesto en mención, basándose la Oficina en el hecho de que el estado sólido cristalino corresponde a una propiedad inherente a la estructura molecular del compuesto y en este sentido no puede desligarse de su origen.

Y aunque se pretenda protección sólo para una forma polimórfica como lo afirma el recurrente: "lo que se reclama no es el compuesto como tal, sino una de sus configuraciones del estado sólido".

Ahora, por tratarse de una propiedad de estado sólido atribuido a un objeto químico, intrínsecamente la protección recae sobre el objeto material, es decir la estructura molecular que hace posible esa configuración tridimensional.

Y es en atención al argumento expuesto con anterioridad que es posible responder la pregunta efectuada por el recurrente sobre "¿cómo podría limitarse la definición de la invención a la fórmula molecular y la estructura química del compuesto?", porque ya en oportunidades anteriores se había señalado que por tratarse de una propiedad inherente a un compuesto químico, el cual es posible definir en términos de su estructura y elementos constitutivos, no basta sólo con anexar los datos correspondientes a la determinación del patrón de difracción de rayos X, el cual está midiendo una propiedad particular del compuesto: su capacidad intrínseca de formar redes ordenadas en su estado sólido.

Ahora bien, como se señaló en el concepto técnico que definió la patentabilidad de la creación, y como bien lo argumenta el Dr. José Antonio Henao: "La caracterización estructural de una forma cristalina polimórfica involucra el estudio de la manera como tridimensionalmente se organizan las moléculas una al lado de otra y la Difracción de rayos X en polvo es definitivamente el mejor método para caracterizar las formas polimórficas cristalinas de un compuesto". Esta Oficina en ningún momento objeta las cualidades de la técnica para la identificación y caracterización de una estructura tridimensional en el ámbito experimental, lo que se objeta es la capacidad de los datos anexados en el expediente para definir el objeto real que se reclama, que como bien se dijo en oportunidades anteriores, no se trata sólo de una forma polimórfica como erróneamente lo afirma el interesado sino que, muy por el contrario, se trata de una propiedad inherente atribuida a un compuesto químico, la que no puede desligarse del objeto material que le da origen, esto es de la molécula, objeto sobre el cual recae finalmente la protección y al cual se le adjudica la propiedad en el estado sólido.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60632170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

Se debe precisar, entonces, que las objeciones sobre claridad de la solicitud van atadas a las consideraciones sobre inherencia de las propiedades físicas, en este caso particular: polimorfismo, sobre los objetos materiales -entidades químicas-, porque sólo de esta manera se entenderá el alcance de las objeciones formuladas.

En cuanto a la idoneidad de la técnica de difracción de rayos X en el ámbito experimental, la Oficina quiere enfatizar en que lo afirmado en el numeral 3 del concepto técnico 696, sobre el carácter relativo de la técnica en ningún momento está en contra de lo afirmado por el experto, doctor José Antonio Henao, por cuanto allí muy bien se afirma que la técnica arroja dos clases de información: a) la estructura química e información parcial de los átomos y la estructura molecular del cristal y b) la unidad de celda, a partir de la cual es posible establecer el hábito cristalino de la estructura molecular. Sin embargo, dicha información no es absoluta, porque se requiere la comparación con patrones y posterior mediación de otras técnicas de espectrometría.

Como bien opina el experto: La aptitud de la técnica en el ámbito experimental permite "definir el cristal de manera explícita e inequívoca, porque estos constituyen información distintiva que describe un único tipo cristalino (su huella digital)", y retomando las palabras del doctor José Antonio Henao: "Los métodos de cristalografía de rayos X, reflejan diferencias en la estructura cristalina y siempre que sea posible debe ser incluida como metodología analítica utilizada para definir un sistema polimórfico".

En ningún momento la decisión definitiva contradice lo afirmado por el experto, muy por el contrario reconoce el mérito de la técnica en el ámbito experimental, lo cual no quiere decir que la misma sea absoluta para definir el compuesto químico. De otro lado, es importante resaltar que el experto siempre señala la aptitud de la técnica para definir la propiedad: llámese tipo cristalino o sistema polimórfico, que recae sobre el objeto material: molécula, y en ningún momento desvirtúa el hecho de que el polimorfismo sea una propiedad de estado sólido, como lo afirma el experto en su concepto, en el cual puede leerse: "el polimorfismo se refiere a las diferentes formas o posibilidades de ordenamiento interno de un compuesto químico en el estado sólido" (ver folio 272).

Así las cosas, no se puede desligar el polimorfismo del objeto material que lo genera, y en este sentido es que se objeta la condición relativa de la técnica para describir una estructura molecular, la cual finalmente es la responsable del comportamiento polimórfico. En consecuencia, no se objeta la capacidad de la técnica para definir un polimorfo en el ámbito experimental sino la capacidad de la misma para definir absolutamente una estructura molecular que es la responsable del comportamiento polimórfico y a la cual se le atribuye la propiedad en el ámbito de las patentes.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 60132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

Una vez aclarado esto y teniendo en cuenta que se pretende protección para la propiedad de estado sólido, de acuerdo con lo afirmado por el recurrente, este Despacho, como resultado del análisis juicioso de los datos reportados por las técnicas analíticas utilizadas, puede afirmar que la técnica DRX no es suficiente para caracterizar, tratándose de patentes de invención, el objeto que realmente se busca proteger: un compuesto que presenta características polimórficas, que no es lo mismo que afirmar que los datos DRX no son válidos para caracterizar en el ámbito experimental un polimorfo; por esta razón se reemite al recurrente a la conclusión emitida sobre la objeción de claridad y demás, realizada en virtud del artículo 48 de la Decisión 486, que se encuentra en el concepto técnico 696, en la cual no solamente se reseñan los argumentos expuestos en apartes anteriores, sino que se establece la falta de nivel inventivo de las formas polimórficas por considerarse parte fundamental de las propiedades de estado sólido que exhiben las moléculas, comoquiera que en el caso particular de Maropitant se trata de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica al cual se le han aplicado técnicas convencionales y sistemáticas con el ánimo de entender con mayor detalle su comportamiento en el estado sólido.

Con respecto a la actividad inventiva que envuelve el develamiento de una estructura polimórfica, solicita el recurrente "aclarar el sentido de la afirmación que indica que el desarrollo de polimorfos corresponde al simple develamiento de unas formas cristalinas aún desconocidas, dadas por la naturaleza de los compuestos. Siendo este el caso, según la resolución impugnada, lo que esa Dependencia sugiere es que las formas cristalinas no corresponderían a invenciones sino a meros descubrimientos ?"

Al respecto debe decirse que como se mencionó en el estudio definitivo, aunque se trate de un trabajo investigativo -y con esto se resuelve el interrogante del recurrente, al reconocerse que no se trata de un descubrimiento en el sentido que él lo afirma-, según se interpreta en la Guía para países en desarrollo de la OMPI: "Un descubrimiento se diferencia de una invención en que en el descubrimiento no se crea nada nuevo", el develamiento de una nueva estructura cristalina, a partir de un compuesto ampliamente conocido en el estado de la técnica (un nuevo cristal de la molécula Maropitant, reclamado en las cláusulas 1 a 6) no implica que alrededor de un proceso de cristalización como el reivindicado en las cláusulas 7 a 9 se haya desplegado tal actividad inventiva que amerite la protección por patente de invención, puesto que, en primer lugar, el compuesto ya existía en el estado de la técnica y en segundo lugar, se trata del develamiento de una estructura cristalina que es producto de una propiedad intrínseca del estado sólido de una molécula que ya existía en el estado de la técnica, por tanto el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, por cuanto se trata de una aptitud propia del sólido el hecho de presentar un determinado hábito cristalino.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

No afirmó esta Oficina, aisladamente, que el investigador no es el creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, por el contrario el señalamiento se enlazó al hecho innegable de la presencia de la estructura química de Maropitant en el estado de la técnica, mucho antes de la presentación de la solicitud en estudio, lo cual no implica que se desconozca el trabajo de investigación en torno al develamiento de la estructura. Para la Oficina es claro que alrededor de los ensayos de solubilidad y comportamiento polimórfico de los compuestos en los diferentes sistemas disolventes, existe todo un trabajo de investigación y por tanto el develamiento de un sistema cristalino no es un descubrimiento químico, entendiéndose por develamiento el estudio y análisis cristalográfico completo que permite identificar el hábito de cristalización de un compuesto.

En este punto lo que se echa de menos es el verdadero efecto técnico creado por el investigador para que se produzca, alrededor del hábito de cristalización de la molécula, un determinado diseño arquitectónico. Lo anterior con el ánimo de enfatizar en el hecho que por tratarse de una propiedad inherente a la molécula, un hábito cristalino no se induce por propósito particular de un investigador, y es en este sentido que se enlaza la objeción con la falta de nivel inventivo, dado que la molécula se encontraba dentro del estado de la técnica y el develamiento de la estructura cristalina corresponde entonces a estudios subsecuentes y de protocolo respecto de las propiedades físicas de estado, las cuales no pueden considerarse un objeto patentable.

Prueba del reconocimiento que se le da a la creación por parte de esta Oficina es la aceptación de novedad con relación a la propiedad que ha sido estudiada y analizada a la luz de las técnicas de cristalografía y que ha dado como producto el develamiento de una nueva forma cristalina del compuesto Maropitant. No obstante, en cuanto a la sustentación que se hace al interior del capítulo descriptivo de la solicitud, no se encuentra un resultado inesperado o sorprendente a través del cual definitivamente se esté resolviendo un problema persistente en el estado de la técnica y para ello se remite al interesado a los folios 27 a 32 del capítulo descriptivo, en los cuales no se encuentran los estudios de estabilidad que permitan identificar las características técnicas de la invención, que la hagan diferente con respecto a la anterioridad US 08/816.016 y la definición del problema técnico a solucionar sobre la base del estado de la técnica más cercano.

Por lo anterior, no se pueden extraer afirmaciones desligadas del concepto sin tomar en cuenta el contexto bajo el cual se están realizando, esta Oficina ya había señalado que la falta de altura inventiva del corrimiento cristalino del compuesto se debía a que al momento de la presentación de la solicitud en estudio este ya formaba parte del estado de la técnica –ver concepto técnico 696, folio 171 y las anterioridades relacionadas-, además por tratarse de una propiedad derivada del estado de la técnica; por otra parte, no se cuestionó su condición de descubrimiento

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0132170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

o invención.

Considera el recurrente que el Despacho "reconoce que la ocurrencia ordinaria del fenómeno de polimorfismo no enseña de manera general a la persona versada en la materia cuales compuestos pueden formar estas estructuras cristalinas. En relación con solicitudes de patente que traten acerca de formas cristalinas específicas de un compuesto conocido en el pasado, ese Despacho anota que es perfectamente claro que la justificación de su protección radica principalmente en la creatividad y racionalidad aplicada para la disposición de las condiciones que permita la producción del compuesto cristalino que se diferencia inequívocamente del compuesto comprendido en el estado de la técnica..." y más adelante continúa señalando: "es inexplicable que ese Despacho desvirtúe sin un soporte conceptual sólido, pero solo utilizando argumentos subjetivos, todo el trabajo creativo realizado por el inventor para llegar a la forma cristalina reivindicada,..."

Es importante precisar a este respecto que las afirmaciones realizadas en su momento por esta Oficina se hicieron para un caso particular, luego de haber estudiado el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la solicitud objeto de la Acción de Nulidad y Restablecimiento del Derecho (Resolución de concesión 20167 de 24 de agosto de 2002); así las cosas, dado que las condiciones de la presente solicitud no son las mismas de la solicitud para la cual se emitió tal concepto técnico, no resulta procedente traer a colación argumentos que fueron válidos para una situación particular y que difieren en gran manera del caso en estudio.

Ahora bien, con relación a las reivindicaciones de procedimiento esta Oficina considera que se ven afectadas en cuanto al nivel inventivo, específicamente a partir de las enseñanzas sobre cristalografía contenidas en textos como la Farmacotecnia teórica y práctica del doctor José Helman, en cuanto hace al fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad, a saber: 'Como en todo proceso de transferencia de materia entre fases, la fuerza impulsora es un gradiente de concentraciones, entre la solución y la cara del cristal del sólido en crecimiento. Esto exige que se alcance una cierta sobresaturación, o sea que se sobrepase el valor de solubilidad que corresponda a la temperatura y presión del sistema. La manera de obtener esa sobresaturación va a depender del tipo de sistema que se considere. Podrá ser:

- 'a) por eliminación de solvente (concentración de la solución por evaporación);
- 'b) disminución de la temperatura (enfriamiento)
- 'c) agregado de un tercer componente que modifique las relaciones originales de solubilidad y provoque la separación del soluto a cristalizar (agregado de alcohol a soluciones acuosas de sales inorgánicas)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 00-32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

Es claro, entonces, que la fundamentación técnica de las cláusulas de procedimiento (7 a 9) se deriva de los conocimientos que un técnico de nivel medio adquiere cuando estudia los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización-recristalización constituyen una herramienta de gran utilidad para obtener moléculas de alta pureza y con mayores rendimientos; conocimientos que sin duda influyen en el diseño del esquema de cristalización de la forma cristalina de Maropitant, motivo por el cual las cláusulas de procedimiento también constituyen una derivación evidente del estado de la técnica, a lo anterior se suma el hecho de que el compuesto era conocido en el estado de la técnica. Por lo tanto, se reitera que consideraciones técnicas efectuadas para una solicitud particular no siempre serán válidas para otros casos, así sean aparentemente similares.

Aclara el recurrente que "la presente invención reclama una forma cristalina polimórfica del mencionado compuesto, pero de ninguna manera el compuesto en general per se."

Con relación a esta manifestación del recurrente se tiene que del estudio de las anterioridades citadas como referencias del estado de la técnica puede deducirse que tanto la publicación internacional WO 92/1677 (D1) como el documento EP 0715855 (D2) ya revelaban la existencia y reconocimiento de Maropitant desde 1992, destacando sus propiedades biológicas, utilización y ventajas terapéuticas con respecto a otros antagonistas de la sustancia P. Y es gracias a este conocimiento que es posible deducir que las propiedades de estado sólido y su búsqueda forman parte del trabajo de investigación rutinario para una persona normalmente versada en la materia.

Por lo anterior, se recalca que no obstante el interesado insistir en el hecho de que se trata de la protección sobre una nueva forma polimórfica y no sobre el compuesto per se, el aporte a la técnica se basa en el cambio en su hábito de cristalización, generado por la capacidad intrínseca y natural para permanecer en una forma definida; el alcance de la invención continúa estando circunscrito al objeto que cuenta con esa propiedad, esto es la estructura molecular del compuesto Maropitant, el cual es el generador de la propiedad y es capaz de cristalizar un corrimiento particular. Es decir, recae sobre la entidad molecular y no sobre sus propiedades, hecho que a la luz de los requisitos de patentabilidad, en particular del nivel inventivo, resulta improbable por la afectación ejercida por las anterioridades D1 y D2.

Agrega el recurrente: "Claramente, no hubiera podido ser obvio para una persona versada en la materia que la forma polimórfica reivindicada podría existir o fuera posible su obtención, de ser así, ese Despacho debería demostrarlo taxativamente y concluyentemente."

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

Al respecto se advierte que si bien las anterioridades D1 y D2 no determinan la obtención de la forma polimórfica reclamada, si son específicas al momento de definir el compuesto Maropitant y fue en torno a ellas que se inició el estudio de las propiedades físicas y químicas, estudios que condujeron al develamiento del comportamiento polimórfico de la molécula en el estado sólido, es por ello que no se objetó el carácter novedoso del corrimiento cristalino. No obstante, sí se ve afectado el nivel inventivo de la materia reivindicada en la medida que es una derivación evidente del estado de la técnica, puesto que se trata de la obtención de un resultado positivo en torno al estudio cristalográfico del compuesto, porque al formar parte de la naturaleza de los sólidos no se percibe la verdadera actividad creadora e inventiva de un investigador que implique un avance tecnológico o un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica existente.

El develamiento del nuevo cristal, por tanto, sí resulta evidente por cuanto existe el suficiente conocimiento alrededor de la naturaleza del estado sólido de la molécula Maropitant y de la utilización y aplicación de las diferentes técnicas de cristalografía, para predecir el comportamiento polimórfico de la molécula. Así las cosas, como el develamiento de la estructura cristalina es producto de la aplicación de conocimientos tendientes a obtener resultados advertidos, con técnicas como DSC, DTA y TG, no puede afirmarse que tal hecho envuelve la capacidad creativa de inventar y diseñar la arquitectura cristalina por parte del investigador, ya que como se ha afirmado reiteradamente la misma es producto de las propiedades intrínsecas del estado sólido de la molécula.

Ahora bien, de los conocimientos específicos en técnicas analíticas como DSC, DTA y TG, es posible apreciar diversos cambios de estado cristalino sobre una molécula por efecto de la temperatura, en este sentido, una persona normalmente versada en esta materia técnica podría predecir si una sustancia presenta o no polimorfismo observando los cambios en la simetría de los ejes del cristal por acción de la temperatura. Adicionalmente, mediante la aplicación de diversas técnicas experimentales que permiten detectar el polimorfismo en una molécula, como la determinación del punto de fusión, la difracción de rayos X, los métodos espectroscópicos como IR, RMN ¹³C, espectroscopia Raman y técnicas microscópicas como microscopía electrónica de barrido y termomicroscopía es posible definir concomitantemente con las técnicas de análisis térmico (DSC, DTA y TG) las propiedades cristalinas de un polimorfo realizando ensayos sistemáticos a las moléculas obtenidas mediante un proceso de recristalización. En este sentido, la Oficina reafirma su posición en torno a la verdadera actividad inventiva que envuelve la obtención de un polimorfo, más aún si se tiene en cuenta que no es posible inducir un determinado ordenamiento cristalino por libre albedrío o propósito de un investigador y que existen diversas técnicas analíticas que permiten inferir el comportamiento polimórfico de una molécula.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

De esta manera, y contrario a lo que aduce el recurrente, sí existen formas de discernir a priori si un compuesto presenta comportamiento polimórfico mediante la aplicación de técnicas como DSC, DTA y TG, otra cosa es discernir cuál es el hábito cristalino de las formas polimórficas, hecho que se determina mediante la combinación de diferentes técnicas experimentales.

Ahora, obviamente la única forma de señalar sus propiedades fisicoquímicas y su actividad biológica es mediante trabajo investigativo sobre reactivo biológico como bien lo argumentó el interesado en su momento. No obstante, por tratarse de la misma estructura química, los estudios posteriores acerca de la biodisponibilidad y comportamiento farmacocinético de las moléculas con conducta polimórfica corresponden a ensayos obligatorios de fase clínica I, II y III, que hacen parte de los estudios de base para poder comercializar una molécula que cumpla con los estándares de seguridad y eficacia exigidos por los organismos que avalan su comercialización como medicamentos. Dichos estudios no cumplen, por sí mismos, con uno de los requisitos básicos de patentabilidad como lo es la altura inventiva, por tratarse de una molécula ampliamente conocida en el estado del arte, sobre la cual se realizan estudios ulteriores acerca de su comportamiento polimórfico, lo que se deriva de la naturaleza de su estado sólido.

Según el recurrente "el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica específica reivindicada en la presente solicitud, constituye innegablemente la evidencia de que se está frente a una estructura cristalina inesperada, con lo cual cumpliría el requisito de patentabilidad de nivel inventivo. No se está diciendo que el polimorfismo fuera inesperado para el citrato monohidrato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina; se está diciendo que no había forma posible de predecir que existía una forma polimórfica cristalina del citrato monohidrato de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina con un patrón de rayos X.

No. Pico	1	2	3	4	5	6	7
espacios d	13,28	7,70	7,75	6,34	5,33	5,06	4,40

"Y con las características de volatilización, fusión e higroscopicidad reveladas por la presente invención"

Como reiterativamente se ha mencionado no se generó una estructura química diferente, se generó un ordenamiento cristalino determinado, a partir de propiedades del estado sólido de la molécula, ordenamiento que no implica actividad inventiva como la requerida para el otorgamiento de patente, consideradas las enseñanzas contenidas en documentos anteriores como D1 y D2. Entonces, se trata de la misma estructura química y, como se dijo en oportunidades anteriores, dado que la

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

protección recae sobre el objeto material y no sobre sus propiedades, el de la molécula Maropitant es producto de una propiedad de estado sólido de las moléculas y en consecuencia la protección recaería sobre el compuesto, es decir la estructura química, que es en este caso particular la que exhibe las propiedades físicas.

Así las cosas, no se está rechazando en ningún momento que en el ámbito químico un compuesto tenga nivel inventivo cuando i) presenta una estructura inesperada, ii) cuando exhibe un uso o un efecto sorprendente, porque de hecho cuando se habla de estructura se está haciendo en términos de los elementos químicos esenciales que constituyen la estructura básica. Ahora bien, a menos que cuando un compuesto cristaliza se cambie su estructura química esencial, estaríamos entonces hablando de una estructura fisicoquímica inesperada, pero este no es el caso de la solicitud en estudio y del compuesto Maropitant en su estado polimórfico, que es una manifestación del estudio aplicado sobre sus propiedades de estado sólido.

Ahora, otra cosa que es que se quiera afirmar erróneamente que cuando un compuesto cristaliza se produce una nueva estructura química, porque si bien es cierto al corrimiento cristalino se le denomina ambiguamente estructura, cuando se habla de patentabilidad de los compuestos químicos siempre se hace con relación a los elementos esenciales de la estructura química y no a la configuración en tres dimensiones, porque por el hecho de que se produzcan corrimientos polimórficos diferentes o "estructuras 3-D" diferentes esto no quiere decir que ha cambiado sustancialmente el núcleo central que genera tal propiedad, de lo contrario estaríamos hablando de un compuesto químico diferente y este no es el caso del polimorfismo de Maropitant.

Reitera el recurrente que "una evidencia muy clara del carácter no obvio de la presente invención es el hecho que la sal metanosulfonato de (2S, 3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, fue la primera sal ensayada por los inventores de la presente invención. Sin embargo, dicha sal resultó ser higroscópica y se licuaba cuando era almacenada a 70 °C y bajo condiciones de humedad relativas del 90%. Esta sal metanosulfonato resultó inestable y alcanzó un nivel de descomposición del 3% tras 8 semanas de almacenamiento a 50°C. Ante la imposibilidad de usar la sal metanosulfonato, los inventores emprendieron una búsqueda de la sal adecuada y encontraron que la sal benzoato de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil)metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo[2,2,2]octan-3-amina no era higroscópica. Infortunadamente, dicha sal sólo era químicamente estable a 5°C, lo cual complica y encarece significativamente el almacenamiento del compuesto. Finalmente, los inventores encontraron que la sal cristalina del citrato monohidrato de (2S,3S)-N-(2-metoxi-5-t-butilfenil) metil-2-difenilmetil-1-azabicyclo [2,2,2] octan-3-amina, como se caracteriza en la Reivindicación 1, no era higroscópica y permanecía estable durante tres semanas a 70°C y bajo una humedad relativa de 75%, manteniéndose la formación de impurezas por debajo del 0.1%. Estos resultados

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 0032170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

fueron notablemente superiores a los obtenidos con cualquier otra de las formas salinas ensayadas y específicamente sobre las sales metanosulfonato y benzoato”.

Como se mencionó en el examen definitivo, si el objetivo de la invención es mejorar la estabilidad de la materia conocida en el estado de la técnica, es lógico que se alleguen estudios y análisis comparativos entre los diferentes corrimientos polimórficos del compuesto, para que se evidencie el comportamiento y estabilidad superior de un corrimiento sólido particular, de tal suerte que fuese factible la concesión del derecho de exclusiva en atención al salto cualitativo en la regla técnica. Lo anterior se lograría en la medida que se hubiera divulgado el objeto real de la invención y el aporte que hacía la investigación al estado de la técnica desde el momento en que se presentó para estudio ante esta entidad.

Teniendo en cuenta que todas las modificaciones a lo conocido y argumentaciones técnicas debieron soportarse en la descripción de la solicitud y exponerse desde el momento mismo de su presentación, la inclusión de argumentaciones técnicas en el marco de la respuesta a una objeción, que no encuentren sustento en el aparte descriptivo de la solicitud, se consideran ampliaciones de la materia descrita o divulgada inicialmente no aceptables. Y es en este sentido que se objetan las argumentaciones sobre nivel inventivo arriba mencionadas, porque en ningún aparte del capítulo descriptivo de la solicitud se hizo mención de ventajas del objeto reivindicado y es sólo en la respuesta al requerimiento de fondo 1052 que el interesado señala las ventajas técnicas de la creación con respecto a la materia comprendida en el estado de la técnica, pero sin que existiese sustento en pruebas y estudios de estabilidad comparados entre formulaciones del compuesto amorfo y en su estado polimórfico.

Al respecto, se recuerda lo previsto por el artículo 34 de la Decisión 486 en el sentido que: “El solicitante de una patente podrá pedir que se modifique la solicitud en cualquier momento del trámite. La modificación no podrá implicar una ampliación de la protección que correspondería a la divulgación contenida en la solicitud inicial. Del mismo modo, se podrá pedir la corrección de cualquier error material”.

Por lo demás, nunca se adjuntó el análisis cristalográfico completo del polimorfo o un estudio de estabilidad comparativo que incluyera los compuestos comprendidos en el estado de la técnica para poder determinar que efectivamente se trataba de un cristal con propiedades físicas y químicas mejoradas, reconocidas y traducibles en los procesos de formulación de sustancias químicas con actividad terapéutica o en la comercialización y almacenamiento del producto. Aunque los documentos anexados por el recurrente describen la teoría general de polimorfismo, no obstante no controvierten la decisión de negar, por cuanto, a partir de las enseñanzas de los antecedentes D1 y D2, así como del hecho que el polimorfismo constituye una propiedad de estado, una persona normalmente versada en la materia puede derivar

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. 00-039195

de manera evidente la materia ahora reivindicada.

Finalmente, en cuanto hace al otorgamiento de patente en otros países para la misma materia ahora reivindicada, resulta pertinente dejar en claro que aunque la evaluación del nivel inventivo se realiza en los distintos países bajo un mismo parámetro, dada su conceptualización uniforme en las diversas legislaciones sobre propiedad industrial, los elementos de juicio o presupuestos documentales con que cuenta cada oficina al momento de calificar la invención no siempre son los mismos, de suerte que la ponderación del mencionado requisito de patentabilidad no debe conducir siempre a un mismo resultado. Así, puede suceder que, por ejemplo, una oficina de patentes, al evaluar la altura inventiva de la invención, sólo cuente con algunos documentos de los cuales sea difícil inferir la obviedad de la misma, al paso que los examinadores de otra oficina tengan acceso a información mas completa a partir de la cual resulte obvio el resultado. La primera oficina de nuestro ejemplo concluirá que la invención cumple con el requisito de la altura inventiva y, por ende, concederá el privilegio solicitado; mientras que para la segunda carecerá de este requisito, trayendo como consecuencia la negación de la patente.

En conclusión, pues, no resulta exótico, por la forma como se estudian las invenciones en las diferentes oficinas de patentes, que lo que en algunos países sea considerado con altura inventiva, en otros sea calificado como obvio y, en consecuencia, no patentable.

Por lo anteriormente expuesto, se reitera que la forma polimorfa cristalina así como el procedimiento reivindicados no cumplen los requisitos de patentabilidad, en particular el de nivel inventivo y, en consecuencia, no resulta procedente acceder a la revocatoria invocada.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución 13279 de 25 de mayo de 2006 por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución al doctor Carlos R. Olarte, en su calidad de apoderado de PFIZER PRODUCTS INC., o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN 32170

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

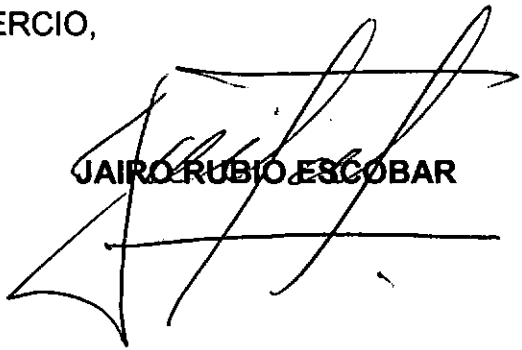
Rad. 00-039195

advirtiéndole que contra ella no procede recurso alguno por encontrarse agotada la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D. C., a los **29 NOV. 2006**

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,


JAIRO RUBIO ESCOBAR

Doctor
Carlos R. Olarte
Calle 100 No 8A – 37, Piso 10 – World Trade Center- Torre A
Bogotá D. C.

