

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30263

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/03-2997

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, especialmente de las conferidas en el numeral 34 del artículo 3º del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO

PRIMERO: Que mediante Resolución N° 54168 del 30 de septiembre de 2010, la Superintendencia de industria y Comercio denegó la patente de invención a la creación denominada "UNA NUEVA SAL DE VALSARTAN", con fundamento en los artículos 16 y 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, al estimar que no cumplió con los requisitos de novedad y nivel inventivo.

SEGUNDO: Que mediante escrito radicado en esta entidad el 03 de noviembre de 2010, con el número 03-002997-00020-0000, encontrándose dentro del término establecido para el efecto, la Doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis A.G., interpuso recurso de reposición contra la citada resolución, con fundamento en los argumentos que a continuación se sintetizan:

En primera medida, la recurrente indica que:

"En efecto, para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA ELLA, ha de estar contenida en el 'conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial' como define el estado de la técnica el Tribunal de justicia del Acuerdo de Cartagena (Proceso No. 6-IP-89, sentencia de 31 de octubre de 1989, publicada en la jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

*Esto se reconoce como **NOVEDAD ABSOLUTA**, de conformidad con lo cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponde de **forma total** con lo revelado en un documento o anterioridad señalada, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre el capítulo reivindicatorio de la invención en estudio y cada una de las divulgaciones citadas por ese despacho como anterioridad.*

(...)

*Aplicando lo anterior al caso concreto, para que las razones que aduce ese despacho para desvirtuar la novedad fuesen ciertas, sería forzoso que se demostrara que la invención de mi mandante está comprendida en el estado de la técnica de forma **TOTAL**, lo cual no sucede debido a que ninguno de los documentos citados, reporta sales de calcio de valsartan en forma de solvatos que se encuentran bien sea en forma cristalina o amorfa como así se expone en la página 3, últimas líneas del tercer párrafo ubicado en la memoria descriptiva y como así se expone en la reivindicación 1". (Fls. 355 y 356) –Negrilla y subrayas del original-*

Por otra parte, la recurrente menciona que existe una violación a los artículos 14 y 18 de la Decisión 486 de 2000, toda vez que *"si bien es cierto que hasta el momento no existe una manera de predecir cual va a ser la disposición espacial que tomará la molécula, también es cierto que dicha configuración estará íntimamente relacionada*

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30263

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/03-2997

con las condiciones fijadas por el investigador y a las cuales se somete la sustancia amorfa. Cuando dichas condiciones o la combinación de las mismas son nuevas y el investigador logra hacer que las mismas sean reproducibles para que siempre se llegue a la misma forma cristalina del compuesto amorfo, es cuando se puede evidenciar toda la creatividad e inventiva del inventor para llegar a una forma cristalina, más aún cuando dicha forma cristalina presenta ventajas en su biodisponibilidad, en su solubilidad y/o en otras propiedades que no eran apropiadas para la sustancia amorfa" (Fl. 356).

Asimismo, la apoderada indica que las formas cristalinas de la invención presentada no habrían podido ser derivadas evidentemente por una persona medianamente versada en la materia, lo que se constituye en un indicio del nivel inventivo que presenta dicha invención. Además, se encontró que la sal reclamada posee ventajas farmacocinéticas in vivo, las cuales se demostraron mediante el análisis del área bajo (AUC) la curva y la concentración máxima en el modelo del efecto fijo lineal, en donde las propiedades de biodisponibilidad de la sal tetrahidratada de valsartan de la invención son mejoradas e inesperadas comparadas con el ácido libre de valsartan.

Del mismo modo, reitera que las anterioridades D1 y D2 de ninguna manera anticipan cuáles serían las formas cristalinas que se pueden obtener en un futuro, toda vez que no es posible predecir las condiciones en que un cristal se puede formar, así como tampoco el cristal que se pueda formar. Por lo tanto, el proceso para la fabricación de la sal de valsartan que se observa en la reivindicación 6 de la solicitud no es evidente para la persona medianamente versada en la materia técnica.

Por las anteriores razones, la recurrente concluye que la sal de calcio tetrahidratada del valsartan de la solicitud presentada muestra ventajas significativas sobre la forma ácida del valsartan que una persona medianamente versada en la materia técnica no hubiese podido derivar de manera evidente de los documentos D1, D2 y D3. Por consiguiente, la invención presentada cumple con los requisitos de la Decisión 486 de 2000 y, por ende, es patentable.

TERCERO: Que dentro del contexto antes descrito, esta Entidad procede a resolver el recurso de reposición interpuesto en los siguientes términos.

En primer término, en lo referente a la novedad de la solicitud argumentada por el recurrente, esta Oficina observa que, considerando la materia reclamada en la reivindicación 1 la cual reza "*una sal de calcio de valsartan en forma cristalina o amorfa*", se procedió a efectuar la comparación con el estado de la técnica y se encontró que tanto en el documento D1 como en el documento D2 se encuentran contenidas las características técnicas esenciales correspondientes a una sal amorfa de calcio de valsartan, tal como se ilustra en la siguiente tabla comparativa:

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30263

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/03-2997

Características esenciales	D1 (WO 99/11260)	D2 (WO 96/31234)
Sal de Valsartan	Sal de valsartan	Sal de valsartan
Sal de calcio	Sales de metales alcalinos dentro de las que se encuentra la sal de calcio.	Sales de metales alcalinos dentro de las que se encuentra la sal de calcio.
Forma cristalina o amorfa	Forma amorfa	Forma amorfa

Del mismo modo, este Despacho destaca que la invención tal como se encuentra definida en la reivindicación 1 involucra un compuesto conocido y caracterizado de forma general en cuanto al ordenamiento de su estructura sólida (forma amorfa y cristalina), lo cual no proporciona una caracterización que presente un valor agregado como lo manifiesta la recurrente, por lo que los documentos del estado de la técnica son completamente válidos para el análisis de novedad de la solicitud. Adicionalmente, se debe aclarar que las reivindicaciones independientes deben contener todas y cada una de las características técnicas esenciales que permitan su distinción con el estado de la técnica y deben definir todas las características esenciales de la invención.

De lo expuesto, se encuentra desvirtuada la afirmación de la recurrente donde menciona que en el examen de patentabilidad no se tuvo en cuenta que la invención involucra "*sales de calcio de valsartan en forma de solvatos que se encuentran bien sea en forma cristalina o amorfa*", pues la forma de solvato o la forma hidratada no se encuentran como características técnicas esenciales en la reivindicación independiente 1.

De igual forma, se reitera que las objeciones realizadas a la falta de novedad de la invención presentada se encuentran en concordancia con lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486 de 2000 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina y, por lo tanto, los argumentos de la solicitante son infundados, toda vez que la sal de calcio del valsartan es materia conocida y divulgada en las anterioridades D1 y D2.

Por otro lado, en cuanto al nivel inventivo de la solicitud, este Despacho aclara que en el estado de la técnica es ampliamente conocido que si bien hasta el momento no existe una manera de predecir cual va a ser la disposición espacial que tomará una molécula, cuando se ha determinado que un fármaco existe en más de una forma cristalina (como se divulga en el compuesto valsartan en el documento D3), es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas entre otras, el disolvente de cristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal¹. Del mismo modo, en cuanto a la formación de sales y selección de los agentes formadores de sal, se tiene en cuenta la estabilidad química y física, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad².

Dado lo anterior, se obtiene que el desarrollo de polimorfismos es una práctica habitual

1 AR. GENNARO. "Remington farmacia". 19^a ed. Ed. Médica panamericana. 1995. Pp. 2227,2229 y 2233.

2 AR. GENNARO. "Remington farmacia". 19 ed. Ed. Médica panamericana. 1995. Pp. 2227,2229 y 2233.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30263

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/03-2997

en los estudios de preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución e higroscopicidad, entre otras.

En este mismo sentido, se reconoce que el establecimiento de las condiciones requeridas para lograr una forma cristalina involucran una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica. Sin embargo, el establecimiento de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria y los métodos de aislamiento, entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en química.

También es conocido ampliamente que en los estudios de preformulación de cualquier fármaco siempre se evalúa la solubilidad y estabilidad del principio activo, así cuando un fármaco no tiene una velocidad de disolución ni una estabilidad adecuada se generan problemas de biodisponibilidad y velocidad de disolución, entre otras, por lo cual se hace necesario realizar estudios de preformulación que minimicen estos inconvenientes. Las formas más usuales para mejorar condiciones de solubilidad y estabilidad de los fármacos es obteniendo sus sales (en donde los agentes formadores de sal son seleccionados de forma empírica por un químico) y sus cristales (en donde los solventes empleados se seleccionan también en forma empírica).

Ahora bien, frente a los estudios que enuncia la recurrente, este Despacho encuentra que, tal como se mencionó en la decisión recurrida, no se encuentra evidencia técnica en relación con que la sal de calcio de valsartan tetrahidratada sea más biodisponible. Asimismo, no se demostró con la comparación realizada por el solicitante (Fl. 40, pág. 17), que "un tetrahidrato de calcio de valsartan pudiera presentar características mejoradas sobre las sales existentes de valsartan"; por consiguiente, no existe evidencia de un efecto técnico inesperado por parte de la sal de calcio tetrahidrato de valsartan reclamada.

En el mismo sentido, se reitera que esta forma cristalina de valsartan correspondiente al calcio tetrahidrato, sólo corresponde a una nueva presentación o configuración a nivel tridimensional de la molécula de valsartan y se debe tener en cuenta que dicha forma cristalina no ofrece ventajas fármaco - terapéuticas ó biológicas respecto al valsartan ya conocido, es decir, la nueva forma cristalina objeto de la presente invención, no modifica ó aumenta su actividad, como agente antihipertensivo.

Por su parte, esta Oficina observa que, tal como se encuentra definido el objeto de invención en la reivindicación 6, el proceso reclamado está presentado en una forma general y la persona medianamente versada en la materia técnica aplicando los conocimientos divulgados en el estado de la técnica sobre polimorfismo en el valsartan (del cual ya se tiene el conocimiento que posee la capacidad de cristalizar según D3) y, adicionalmente empleando las técnicas de cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes (AR. GENNARO. "Remington

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30263

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/03-2997

Farmacia), podría llegar a diseñar una secuencia de cristalización–recristalización en diferentes solventes, o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc., con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada. De esta manera, se observa que objeto de la reivindicación 6 de la presente solicitud carece de nivel inventivo.

De otra parte, si bien es cierto que no se podría brindar orientación sobre cuál de los polimorfos de las tantas elecciones para un compuesto determinado presenta una propiedad particular, se puede resaltar que para el experto en la materia es una labor rutinaria el preparar diferentes polimorfos y determinar por medio de ensayo-error cual es la más apropiada para determinada formulación.

Finalmente, la Oficina observa que en el documento D3 se sugiere un estado cristalino con mayor solubilidad del compuesto valsartan, puesto que enseña la capacidad de cristalización en diversas formas de dicho compuesto, por tal motivo se insiste en que los nuevos estados cristalinos no suponen una nueva estructura molecular, sino que corresponden a una configuración tridimensional diferente. A su vez, la sal reclamada no tiene una actividad diferente, por lo cual se considera que la obtención de cristal es una estrategia ampliamente conocida en el estado de la técnica en materia farmacéutica para lograr mayor solubilidad y no lleva a la obtención de compuestos distintos.

Por último, frente al fallo emitido en la decisión del 13 de agosto de 2009, donde se declara la nulidad de la resolución de denegación y se ordena conceder la patente sobre la forma polimórfica III de Atorvastatina, vale la pena señalar que cada solicitud es sometida a un examen particular para el cual se tienen en cuenta las características propias de cada solicitud.

También, es importante poner de manifiesto que para el caso concreto de las formas polimórficas I, II y IV del mismo compuesto (Atorvastatina), a pesar de que se basaron en formas cristalinas y sustancialmente en las mismas pruebas testimoniales de la forma polimórfica III, la decisión de negación se mantuvo, pues que no se demostraron las ventajas inesperadas y sorprendentes de dichas formas cristalinas sobre la amorfa, ya que las declaraciones emitidas por el doctor José Antonio Henao Martínez y las rendidas por el doctor Stephen R. BYRN son coincidentes en cuanto a que la obtención de cristales es una tarea rutinaria y elemental dentro del sector químico y que es tal circunstancia, precisamente, la que le resta nivel inventivo a la materia reivindicada en la solicitud de la actora, ya que los procedimientos para obtener polimorfos son bien conocidos en el estado de la técnica y definitivamente usuales para cualquier persona con conocimientos de nivel medio en la materia.

Por otro lado, el conocimiento previo de que existen estados cristalinos de la molécula de valsartan constituye una motivación para investigar cristales adicionales (polimorfos) que conlleven al descubrimiento de configuraciones espaciales con otras propiedades fisicoquímicas diferentes que modifican el desempeño de los compuestos. Sin embargo, no significa que la sal cristalina reivindicada presente nivel inventivo, toda vez que para

Página 5 de 6

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 30263

Por la cual se resuelve un recurso de reposición

Rad. PCT/03-2997

que posea dicha característica se tiene que sustentar las ventajas que posee dicha sal para demostrar un avance significativo del estado de la técnica.

Con fundamento en las anteriores consideraciones, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: Confirmar la decisión contenida en la Resolución N° 54168 del 30 de septiembre de 2010, por medio de la cual se negó una patente de invención.

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora Dilia María Rodríguez D'Aleman, en su calidad de apoderada de la sociedad Novartis A.G., 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.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 15 May 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



JOSE MIGUEL DE LA CALLE RESTREPO

Doctora
DILIA M. RODRÍGUEZ D'ALEMAN
Carrera 11 N° 86-53 Piso 6
Bogotá D.C.

Elaboró: Mario Andres Carvajalino ✓
Revisó: Jesus Fernel Garcia Garcia ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓