



No. 03-002997- -00021-0000

Fecha: 2011-08-01 09:38:40 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 9

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: Expediente No. 03-002-997

TÍTULO SOLICITADO: "UNA NUEVA SAL DE VALSARTÁN"

PUBLICACIÓN: Gaceta 532 de 30/09/2003

PRIORIDAD: EP 00113535.9 de junio 27 de 2000

SOLICITANTE: NOVARTIS A.G.

APODERADO: Dilia María Rodríguez D'Alemán

**TRÁMITE: Remisión de Información
Pronunciamiento sobre Recurso de Reposición**

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, me permito pronunciarme sobre el Recurso de Reposición presentado por el solicitante contra la Resolución 54168 de Septiembre 30 de 2010 por la cual se niega la solicitud 03-002-997 el privilegio de patente de invención.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 03-002-997, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que dentro de los términos legales he presentado a ese Despacho, y en los argumentos que planteo en este memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

El recurso en contra de la Resolución 54168 de Septiembre 30 de 2010, por la cual se niega a la solicitud 03-002.997 el privilegio de patente de invención solicitado para el capítulo reivindicatorio de la invención titulada “**UNA NUEVA SAL DE VALSARTÁN**”, afirma que:

1. VIOLACION DE LOS ARTICULOS 14 Y 16 DE LA DECISION 486 POR UNA INDEBIDA APLICACIÓN DE LA NORMA BASADA EN UN ERROR DE INTERPRETACIÓN DE LA MISMA.

Frente al siguiente argumento de la resolución 54168 “... *la reivindicación 1 de la solicitud en estudio reclama una sal de calcio de valsartán en forma cristalina o amorfa... la anterioridad D1 divulga sales amorfas de valsartán de calcio... y el documento D2 revela sales amorfas de valsartán de calcio...*” el recurrente argumenta que: “... para que la invención pierda su calidad de novedosa TODA ELLA, ha de estar contenida en el “*conjunto de conocimientos existentes que son aplicables al proceso industrial*”... como mínimo la novedad debe contemplar los siguientes aspectos:

- Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL Y ABSOLUTA** en cada uno de los documentos que se referencia como anterioridad; y
- Que la invención en cuestión puede partir de conocimientos conocidos... teniendo que analizarse el **valor agregado** que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la solicitud en estudio. ... para que las razones que aduce este 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 valsartán en forma de solvatos que se encuentran bien sea en forma cristalina o amorfa...”

Frente a los argumentos mencionados por el recurrente, se pone de manifiesto que tal y como lo estableció el Examinador, la sal amorfa del valsartán ya era enseñada por D1 y D2 por lo cual es evidente que la materia de la reivindicación 1 es revelada de forma TOTAL y de forma previa a la fecha de prioridad con lo que se demuestra que la solicitud denegada en su reivindicación 1 no tiene novedad.,

en consecuencia, el examen de patentabilidad realizado por la Superintendencia de Industria y Comercio es preciso al afectar la reivindicación 1 por carencia de novedad.

Se considera que los argumentos del solicitante son infundados pues la sal de calcio de valsartán es materia conocida y divulgada en D1, el cual revela sales amorfas de valsartán de calcio y D2 revela sales amorfas de valsartán de calcio.

También resulta conveniente resaltar que desde hace 20 años las sales de valsartán han sido divulgadas en el estado del arte, por ejemplo, el documento **EP0443983** (publicado en 28/08/1991) enseña el compuesto Valsartán, **sus sales farmacéuticamente aceptables** así como su actividad antihipertensiva, por su parte el documento **US6071931** (publicado en 06/07/2000) describe sales farmacéuticamente aceptables de Valsartán (resumen y columna 5). Estos hechos demuestran una vez más, que el valsartán y sus sales han ocupado el campo farmacéutico desde hace mucho tiempo y que los desarrollos posteriores dependen en gran parte del proceso de cristalización y cambio de solventes realizados durante el desarrollo de nuevas formulaciones que contienen dicho activo, siendo las sales de valsartán producto de una actividad rutinaria dentro del proceso de preformulación y no un hecho que implique una actividad inventiva.

Por todo lo anterior, la materia reclamada por el recurrente **carece de novedad** y las anterioridades señaladas por el señor Examinador son precisas al mencionar sales de calcio de valsartán amorfas iguales que las de la reivindicación 1 y al tener en cuenta que lo revelado por D1 es una sal en particular frente a lo reclamado por la reivindicación 1 queda en evidencia que D1 anula la novedad de la materia allí revelada.

2. VIOLACION DE LOS ARTICULOS 14 Y 18 DE LA DECISION 486 POR UNA INDEBIDA APLICACIÓN DE LA NORMA BASADA EN UN ERROR DE INTERPRETACION DE LA MISMA.

Con relación al siguiente fragmento de la resolución: *"...se acepta que esta sal cristalina no se puede derivar de manera evidente por una persona normalmente versada en la materia, pero esto no quiere decir que el inventor pueda planear la configuración espacial final de la misma, es decir, el ordenamiento tridimensional*

de la molécula; por el contrario, en la obtención...simplemente dispone diferentes condiciones del medio, esperando que el compuesto cristalice en una forma adecuada y ventajosa frente a las formas cristalinas...la generación de formas cristalinas no es resultado de una actividad creativa.”... el recurrente argumenta: “... 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...”

Frente a los argumentos del recurrente en los cuales afirma que las condiciones o la combinación de las mismas son nuevas y que el inventor las hace reproducibles, deseo poner de presente que los pasos para obtener estas sales son ya conocidos por el experto en la materia y que en los documentos relacionados con polimorfismo como por ejemplo el artículo científico publicado por ELSEVIER denominado “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”¹ se describe que hay condiciones que afectan las características del sólido a obtener en un proceso de cristalización como lo son: el solvente o mezclas entre solventes, el grado de supersaturación, el tipo de aditivo y la concentración del mismo entre otras (Tabla 1).

Por otro lado, durante las fases de preformulación es necesario que el experto en la materia logre que las condiciones utilizadas para obtener cierto tipo de compuestos sean reproducibles a través del tiempo y para ellos utiliza procesos estandarizados y validados. Por lo cual se considera que este argumento no constituye una prueba que demuestre el nivel inventivo de la solicitud denegada; adicionalmente, se anota que los pasos reclamados eran conocidos en el estado del arte y que la organización de los mismos no implica un efecto inesperado o sorprendente que le conceda altura inventiva al proceso reclamado.

Agrega el recurrente también: “... la sal reclamada en la invención tiene ventajas farmacocinéticas in vivo, demostradas mediante el análisis del área bajo (AUC) la

¹“High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids” ; MORISSETTE, Sherry L. , Advanced Drug Delivery Reviews 56 (2004) 275 – 300, Received 21 August 2003; accepted 6 October 2003

curva y la concentración máxima en el modelo del efecto fijo lineal...

- La sal de calcio de valsartán de la presente invención en formulaciones, muestra una exposición mejorada del valsartán (área bajo la curva) en un 41 % y 35 % con relación al producto comercial Diovan (ácido libre) para concentraciones de niveles de dosificación de 40 y 320 mg, ...
- ... muestra una concentración máxima ... en un 48 y 28% con relación al producto comercial Diovan a concentraciones de niveles de dosificación de 40 y 320 mg ...
- Los alimentos... redujeron la concentración máxima y el área bajo la curva... en tan solo un 24 % y 15 %... en comparación con la reducción de la biodisponibilidad del producto comercial Diovan causada por los alimentos en un 40% a 50%.
- Se observaron resultados similares cuando se comparó... Diovan con la misma formulación de la sal de valsartán de la invención a niveles de dosificación de 40 mg, principalmente 33 % y 30 % más de concentración máxima y área bajo la curva...
- ... la sal de calcio de valsartán en su forma de tetrahidrato contribuye al incremento tanto en la concentración máxima como en el área bajo la curva en un 33 % y un 30 %... demostrando que se aumenta la biodisponibilidad..."

Frente a este particular, se anota que en el estado del arte es bien conocido que las sales, polimorfos o solvatos alteran las propiedades fisicoquímicas de los compuestos la velocidad de disolución y por ende no es un hecho inesperado que las sales obtenidas posean un comportamiento aumentado en términos de farmacocinética y biodisponibilidad².

Desde esta óptica los datos de área bajo la curva, biodisponibilidad o concentración máxima presentados por el recurrente no son inesperados pues es sabido en el ámbito farmacéutico que las sales aumentan la solubilidad de un compuesto y que las diferentes configuraciones de cristalización de un compuesto alteran la forma de interacción de este con el solvente aumentando la misma y dado que dichos parámetros dependen en gran medida de la solubilidad, es de esperarse que también aumenten cuando la solubilidad del compuesto se ve

²“ High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”, p. 276, 1. introduction, “Each form displays unique physicochemical properties that can profoundly influence the bioavailability, manufacturability purification, stability and other performance characteristics of the drug”

aumentada por estar a manera de sal, en consecuencia, se concluye que no hay evidencia de un efecto técnico inesperado de la solicitud reclamada; adicionalmente, reitero que los anteriores términos o parámetros de ninguna manera hacen parte de la categoría de productos o procesos, sino que se refieren a parámetros farmacocinéticos que hacen parte de las actividades de investigación clínicas, y dichos parámetros no poseen naturaleza inventiva, sino que por el contrario solo tienen efectos en el organismo, lo que corresponde al área terapéutica, y no efectos técnicos reales.

Agrega el solicitante: "... Si bien es cierto que no se modifica la actividad como agente antihipertensivo, **si se está haciendo una mejora en la biodisponibilidad del agente activo**, pues al aumentar la concentración máxima en plasma... se traduce en mejoras a nivel de costos y disminución de riesgos para los pacientes... ninguno de los documentos citados... le indicaría o le sugeriría a una persona medianamente versada en la materia la manera de como se llega a la sal de valsartán ahora reclamada... la simple mención de que se puede obtener sales de metales alcalino y/o alcalinotérreos por ejemplo de sodio, de potasio y de amonio de valsartán, no significa que ya se hayan logrado todas las formas cristalinas de este compuesto... D1 y D2 no anticipan cuales serían las formas cristalinas que se podrían obtener en un futuro, simplemente porque no es posible predecir ni las condiciones en que un cristal se puede formar ni el cristal que se formará: ... el proceso para la fabricación de la sal de valsartán de la reivindicación 6, no puede ser evidente para una persona medianamente versada en la técnica a partir de lo divulgado en el arte previo, principalmente en D3... "

De acuerdo al Examinador, la diferencia de D1 con la materia de la solicitud radica sobre la sal específica de valsartán que muestra un aumento de solubilidad y menor higroscopicidad de la sal de valsartán de calcio tetrahidratada, sin embargo, dado que la sal de un compuesto es mas soluble que su forma libre se deduce que el problema planteado ya estaba resuelto puesto que es una alternativa a lo presentado en D1. En este mismo sentido y como ya se había mencionado anteriormente, el conocimiento general de la persona versada en la materia la conduciría a esperar que al aumentar la solubilidad de un compuesto usando la sal también aumentara la biodisponibilidad del mismo así como la concentración en el plasma.

Dado que las formas de Valsartán de la solicitud denegada son agrupaciones inherentes a la molécula se considera que el reportar estas formas no implica que sean nuevas entidades químicas y que se consideren inventivas. Ahora bien, al tener en cuenta las enseñanzas de D1 y D2 que anticipaban las sales de calcio amorfas el experto en la materia habría esperado el efecto que el recurrente destaca como sorprendente, por lo tanto, se concluye que no hay ningún efecto inesperado o sorprendente derivado de lo reclamado en la solicitud denegada.

En cuanto al proceso para la obtención de polimorfos o formas cristalinas solvatadas usualmente se tienen en cuenta índices de cristalización, naturaleza del disolvente, temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, cantidad de disolvente usado y pureza del disolvente y dado que los factores a controlar son los mismos en todos los casos no es posible sustentar nivel inventivo alguno.

Puntualmente, el proceso de la reivindicación 6 carece de nivel inventivo pues se basa en pasos rutinarios como lo son la disolución, concentración por calentamiento, presión reducida o evaporación lenta, equilibrio de residuos y aislamiento de sales que emplean materiales y reactivos comunes y conocidos, a lo que se adiciona que este proceso de la solicitud denegada no propone un aporte técnico inesperado o efecto sorprendente en la fabricación de las sales de Valsartán frente a las revelaciones del arte anterior.

Por otro lado, queda claro que la persona versada con la información obtenida a partir de las enseñanzas divulgadas en las anterioridades D1 y D3 le sugiere la sal y el procedimiento señalados.

Adiciona el recurrente: " ... la nueva configuración tridimensional en el estado sólido de la sustancia conocida proporciona ventajas palpables en términos de sus propiedades farmacocinéticas comprobadas y demostradas a través de estudios de farmacocinética... los dos casos corresponden a formas cristalinas diferentes de sustancias distintas, en esencia, el concepto principal y común a ambas es el suministro de una forma cristalina de una sustancia, que nunca antes había sido reportada y que presenta claras ventajas técnicas frente a las formas ya conocidas del ingrediente activo..."

Es evidente para una persona versada en la materia que la configuración

tridimensional de un cristal afecta la forma en que este interactúa con el solvente, por ello no es inesperado que una forma cristalina se solubilice con mayor facilidad que otras. Por otro lado y como ya se había expuesto anteriormente ante ese Despacho, la obtención de cristales o solvatos de los compuestos depende de la capacidad intrínseca de las sustancias de manifestarse en ordenamientos cristalinos diversos³, lo que le otorga una forma cristalina diferente⁴, de manera que el caso particular de sal de valsartán de calcio no puede considerarse como una invención pues el sólido se reordena en diferentes sistemas cristalinos de manera espontánea frente a las condiciones en que se realice la cristalización.

Por si no fuera suficiente, el solicitante resume todo así: "la sal de calcio tetrahidratada de valsartán... muestra ventajas importantes sobre la forma ácida del valsartán que no habían sido reportadas o sugeridas en los documentos D1 a D3..." Se anota que al realizar la preformulación se deben identificar las sales, formas cristalinas y/o hidratos (solvatos) del activo y la escogencia de las características del producto deben estar sustentadas por los ensayos de preformulación y formulación de rutina; también se destaca que la obtención de sales de diversos principios activos, es una de las estrategias más comunes y versátiles para influenciar o modificar la solubilidad de dicho principio activo en relación a las necesidades de la formulación farmacéutica que se quiere obtener⁵. Así mismo, se resalta que D3 divulgaba la obtención del valsartán y sus sales, y que el proceso reclamado muestra una serie de pasos rutinarios de síntesis química y como lo expresa el Examinador: la descripción no evidencia ningún efecto sorprendente sobre el proceso ya divulgado en D3.

Finalmente, el estado cristalino del compuesto de valsartán con mayor solubilidad era sugerido por D3 que enseñaba la capacidad de cristalización en diversas formas de la molécula de valsartán. Se insiste sobre el punto que los nuevos estados cristalinos no suponen una nueva estructura molecular, sino que corresponden a un sistema cristalino diferente, así mismo, la sal reclamada no tiene una actividad diferente por lo cual se considera que es una estrategia ampliamente conocida en materia farmacéutica para lograr mayor solubilidad y no configuran una molécula distinta.

³ "... todos los compuestos, orgánicos e inorgánicos, pueden cristalizar en diferentes formas cristalinas o polimorfos... cuanto más diligente sea el estudio de una entidad química, mayor será el número de polimorfos que se descubra." (Subrayado fuera de texto).- Giron, D., *Thermochimica acta* 248-1-59, Elsevier Science B.V., 1995. Páginas 3 a 11.

⁴ Pharmaceutical Dosage Forms. 2a Edición. 1989. Volumen 1. p 34

⁵ Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC. J Pharm Sci. 1977 Jan;66(1):1-19.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho ratifique la negación de la solicitud en comento.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaqué

T.P. 44655 del C. S de la J.