

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS
A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94-76 - Of.305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2705/P

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 04-086.386
Solicitud de patente a nombre de NOVARTIS AG.

Yo, JIMENA ESCOBAR URIBE, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 94-76, Of. 305, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 9135 notificado por fijación en lista el 18 de agosto de 2006, relacionado con la oposición presentada por el Doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nuevo juego de reivindicaciones, el cual reemplaza el originalmente presentado y en el cual se han realizado las siguientes modificaciones:
 - 1.1 Se introdujo una nueva reivindicación 1 que comprende una forma específica del tetrahidrato de la sal de calcio de Valsartán, la cual corresponde a la forma de estado sólido A_{2Ca} . El sustento para esta modificación se encuentra en la página 14, línea 15 hasta la página 15, línea 22 de la memoria descriptiva de la presente solicitud.
 - 1.2 Las nuevas reivindicaciones 2 y 3 corresponden a las antiguas reivindicaciones 3 y 4 respectivamente.
 - 1.3 Las nuevas reivindicaciones 4 y 5 corresponden a las antiguas reivindicaciones 1 y 2 respectivamente.
 - 1.4 Las antiguas reivindicaciones 5 a 24 se renumeraron como las nuevas reivindicaciones 6 a 25.
 - 1.5 Se cambió la expresión "*temperatura de transición de vidrio*" por el término correcto "*temperatura de transición vítrea*". Esta modificación obedece simplemente a subsanar un error material de la traducción.

En cuanto a estas modificaciones, me permito manifestar que las mismas no amplían la materia objeto de la presente solicitud, por el contrario aclaran y hacen más preciso la materia reivindicada en la solicitud en estudio.

Para este efecto, me permito acompañar el recibo No. , con lo cual queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Novedad

El artículo 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina indica que la invención se considera como nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica, lo que quiere obviamente significar, a contrario sensu, es que la invención no se considera como nueva si está comprendida en el estado de la técnica. Esto es de lógica hermenéutica y gramática elemental. Si de acuerdo con el espíritu de la norma legal indicada, la invención no se considera como nueva si está "comprendida" en el estado de la técnica, dicha norma se está refiriendo, naturalmente, a la totalidad del invento y no a alguno o a algunos de sus componentes. Para que la invención pierda su calidad de novedosa, es claro que ella, TODA EL LA, 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 Jurisprudencia del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena, Tomo II, BID-INTAL, Buenos Aires, 1994, página 60).

Lo anterior es conocido como el concepto de NOVEDAD ABSOLUTA, de conformidad con el cual para desvirtuar el requisito de novedad de una invención será necesario que lo reivindicado por la invención bajo estudio corresponda de forma total en un documento o anterioridad señalado, conclusión a la que se llega después de un análisis exhaustivo mediante una comparación entre los capítulos reivindicatorios en discusión.

Ahora bien, si un determinado elemento, condición o circunstancia de la nueva creación ya hace parte del estado de la técnica no quiere ello decir, desde luego, que la invención deba ser rechazada por carecer del requisito de novedad. No sin razón ha dicho el mencionado Tribunal: "*hay que advertir que toda creación es, en cierta forma, producto del estado de la técnica existente, en el sentido de que el inventor ha de tener en cuenta un conjunto de conocimientos técnicos que le permitan crear nuevos procedimientos aplicables a la industria*" (Ibidem, páginas 53 y 54) (el subrayado es nuestro).

Hasta aquí se puede concluir que la novedad como mínimo debe contemplar los siguientes aspectos:

-Que la invención en estudio esté contenida de forma **TOTAL y ABSOLUTA** en el documento que se menciona como anterioridad o de forma independiente en los documentos que se mencionan, si son varios.

222

-Que la invención en estudio puede partir de conocimientos conocidos, caso en el cual habrá que hacer la comparación no de lo conocido sino de lo inédito y novedoso, teniendo que analizarse el valor agregado que aporta la invención con sus nuevas características al campo técnico al cual pertenece la invención en estudio.

Aplicando lo anterior al caso concreto, para desvirtuar la novedad de la presente invención 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, tendiendo en cuenta que el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta se diferencia aún más de los documentos del estado de la técnica citados por el opositor.

El opositor desvirtúa la novedad de la presente solicitud respecto a las enseñanzas del documento WO02/06253

El documento WO02/06253 protege una sal de valsartan que se selecciona del grupo que consta de sal monosódica, sal monopotásica, sal disódica, sal dipotásica, sal magnésica, sal cálcica, sal tebis-dietilamónica, sal bis-dipropilamónica, sal bidibutilamónica, sal de mono-L-arginina, sal de bis-L-arginina, la sal mono-L-lisina y la sal de bis-L-lisina como también las mezclas de las mismas.

Ahora bien, la presente invención a través de su capítulo reivindicatorio modificado hace alusión a la forma específica A_{2Ca} , y al realizar la comparación entre los datos analíticos revelados en la anterioridad WO02/06253 con los de la presente solicitud, la forma de Valsartán reivindicada es totalmente distinta de aquella presentada en dicho documento.

De hecho, el examinador podrá notar que la nueva reivindicación 1 de la solicitud en estudio, comparada con la reivindicación 1 de la referencia WO02/06253 es totalmente diferente, toda vez que dicho documento protege una sal de valsartan que consiste del grupo que consta de sal monosódica, sal monopotásica, sal disódica, sal dipotásica, sal magnésica, sal cálcica, sal tebis-dietilamónica, sal bis-dipropilamónica, sal bidibutilamónica, sal de mono-L-arginina, sal de bis-L-arginina, la sal mono-L-lisina y la sal de bis-L-lisina como también las mezclas de las mismas. Por el contrario, la presente solicitud revela formas específicas de sales de Valsartán, entre las cuales se encuentran las sales de calcio y de magnesio con moléculas de agua ocluidas en su red cristalina como el tetrahidrato, el trihidrato, el monohidrato, el pentahidrato y el hexahidrato.

Aún más, la nueva forma del tetrahidrato de la sal de calcio de Valsartán A_{2Ca} como ahora se revela en la nueva reivindicación 1, corresponde a una forma novedosa que posee características totalmente distintas a las mostradas para el tetrahidrato de calcio del Valsartán del ejemplo 10 del documento D1, ya que como lo demuestran los datos analíticos de la página 14, párrafo 2 de la descripción de la presente solicitud, el punto de fusión de la forma A_{2Ca} es de $195 \pm 1.5^{\circ}C$ y la entalpía de fusión es de $98 \pm 9 \text{ kJ/Mol}$, mientras que el tetrahidrato

4 223

enseñado por D1 tiene un punto de fusión de $213 \pm 2^\circ\text{C}$ y una entalpía de fusión de $124 \pm 5\text{kJ/Mol}$ (véase la página 7 de D1).

Estas diferentes propiedades fisicoquímicas revelan una forma novedosa polimórfica que posee una **estabilidad y resistencia fisicoquímica** inesperados y totalmente deseables para su manejo en procesos de **secado y granulación** en procedimientos químicos de preparación de formulaciones farmacéuticas.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención del examinador al hecho de que en el análisis de la comparación de señales tanto del patrón de rayos X como de los espectros ATR-IR que figuran en la tabla de las páginas 3 y 4 del documento de oposición anexo al oficio 9135, sí se presentan diferencias entre los espectros de la forma revelada en D1 y el polimorfo de la actual invención.

Es así que las señales a 11.4 ± 0.2 y 806 ± 0.1 de la cámara de Guinier de la forma A_{2Ca} no se observan en el patrón visualizado para la forma divulgada por la anterioridad D1. Lo mismo sucede con las bandas ATR-IR para el caso actual, se observa que la banda a 2960cm^{-1} no se encuentra en el espectro IR del polimorfo de D1. Por lo tanto es evidente que la forma polimórfica de la presente solicitud es novedosa y totalmente distinta a la mostrada en la solicitud WO 02/06253.

En vista de lo anterior, el hecho fundamental que evidencia lo diferentes que resultan el objeto del documento citado y el de la presente invención, es que **D1 no revela ni sugiere una forma polimórfica A_{2Ca} del tetrahidrato de la sal de calcio del valsartán con las propiedades fisicoquímicas que posee la forma novedosa de la presente solicitud** y, por ende la invención en estudio de ninguna forma se encuentra contenida dentro de las enseñanzas del documento citado D1, **resultando completamente NOVEDOSA sobre las enseñanzas de dicho documento.**

De otra parte, la forma novedosa del hexahidrato de la sal de magnesio del valsartán posee propiedades físico-químicas y termodinámicas totalmente distintas a las mostradas por el hexahidrato de magnesio de valsartán de la reivindicaciones 6 y 7 del documento D1, esto se puede constatar mediante los datos analíticos de la página 31, línea 17 de la descripción de la solicitud en cuestión en donde se establece que **la entalpía de fusión tiene un valor de $45 \pm 5\text{kJ/Mol}$** , mientras que para el hexahidrato correspondiente a D1 la entalpía de fusión es de $56 \pm 3\text{kJ/Mol}$ (ver página 15 de D1).

Adicionalmente, al igual que sucede en el caso del tetrahidrato de la sal de calcio del valsartán, el análisis de la comparación de señales del patrón de rayos X que se muestra en la tabla de las páginas 3 y 4 del documento de la oposición del oficio 9135, también se presentan diferencias que no deben ser ignoradas entre los espectros de los hexahidratos de magnesio de D1 y el de la invención en cuestión; por ejemplo, las señales a 16.6 ± 0.3 , 6.01 ± 0.05 , 5.38 ± 0.05 y 4.13 ± 0.3 de la cámara de Guinier del hexahidrato reclamado por el solicitante no se observan en el patrón visualizado para la forma revelada por la anterioridad D1.

224

El análisis espectral está indicando entonces que el hexahidrato de magnesio reclamado es una forma polimórfica novedosa y totalmente distinta a la mostrada en la solicitud WO 02/06253.

Por último, resulta claro que lo manifestado por el opositor respecto a la novedad de las reivindicaciones 19 a 21 y 23-24 originalmente presentadas (nuevas reivindicaciones 20 a 22, 24 y 25 respectivamente) carece de fundamento, toda vez que a la luz de las modificaciones realizadas, la materia objeto de estas reivindicaciones hace referencia ahora a las novedosas y específicas formas polimórficas de los hidratos mono-, di-, tri-, penta- y hexa hidratos de las sales de calcio y de magnesio del Valsartán como se discutió anteriormente. En consecuencia, dichas reivindicaciones y en general el total del capítulo reivindicatorio sí posee el requisito de novedad frente a lo revelado en D1.

3. Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 determina 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 subrayado es nuestro).

El opositor cuestiona el nivel inventivo de la invención de la referencia sin tener en cuenta los criterios que sobre el particular han señalado las normas legales, la jurisprudencia y las reglas generales sobre cómo debe efectuarse el análisis del nivel inventivo, lo que lo condujo a un equivocado examen técnico carente de suficientes razones técnicas.

En primer lugar, se desconoció el hecho de que existan invenciones que son el resultado de agrupar varias características ya conocidas en el estado de la técnica y cuyo resultado puede ser patentado al cumplir con los requisitos de patentabilidad. Esta circunstancia ha sido ampliamente reconocida por el Tribunal Andino de Justicia que, al darle el alcance y sentido al requisito de la altura inventiva, deja en claro que los inventos en el campo químico pueden ser el resultado de procedimientos, enseñanzas y aspectos ya conocidos cuyo resultado al combinarlos puede constituir una enseñanza y un avance en la técnica que merece ser reconocido y patentado. Al respecto, el Tribunal Andino de Justicia en su interpretación prejudicial 21-IP-2000 ha señalado:

"Surge, por consiguiente, un requisito adicional al de la novedad: el nivel inventivo, del cual se desprende que la invención, además de no ser obvia para un experto medio, debe ser siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, sin que ello signifique que para alcanzar la regla técnica propuesta, no se puedan utilizar procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente. 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. Por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso." (El subrayado es nuestro.)

El requisito de nivel inventivo comprende varios aspectos que deben ser considerados al momento de realizar dicho examen sobre una invención. En efecto, es necesario enfatizar que dicho análisis le corresponderá realizarlo a una **persona versada en la materia** que se presume es *“una persona con formación técnica, que ha hecho un aprendizaje o estudios en el dominio general al que se refiere la invención”*¹.

También es menester recordar que la persona versada en la materia, quien es la encargada de realizar el examen de nivel inventivo, ha de desvirtuar la falta del mismo, ya que la carga de la prueba de demostrar el no cumplimiento de este requisito por parte de la invención en estudio corresponde a dicha persona. Para tal fin, ella determinará *“cuál era el estado de la técnica en la fecha de presentación o de prioridad, citando los hechos y los medios de prueba que lo respalden (documentos, testimonios, etc); debe, además, mostrar lo que para la persona del oficio deriva de manera evidente de ese estado de la técnica, y por qué razones.”*² Es precisamente en este aspecto en donde el opositor comete su mayor error en cuanto a que si bien determinó el estado de la técnica y adujo los medios de prueba para desvirtuar el nivel inventivo, no logra demostrar lo que para una persona versada en la materia es evidente en el caso particular.

Adicionalmente, esta persona versada en la materia, al analizar las pruebas que eventualmente desvirtúan el nivel inventivo, confrontará dichas anterioridades con la invención en estudio de tal forma que encuentre las características que distinguen la invención frente a lo que era conocido en la(s) anterioridad(es) más cercana(s). De esta forma, *“es entonces (y sólo entonces) cuando se debe examinar también si, en el contexto general de la reivindicación que se examina, las diferencias son sólo variantes u otras modificaciones evidentes para la persona del oficio que procura innovaciones o, por el contrario, presentan la necesaria originalidad”*³. Nuevamente en este punto el opositor ignoró esta regla, puesto que no analizó y verificó las diferencias de esta solicitud frente a la anterioridad citada, negándole a la misma cualquier característica de originalidad.

Cuando esta persona percibe las diferencias deberá analizarlas sin soslayar el estado de la técnica en su conjunto y *“se deberá comparar, por lo tanto, el objeto de la reivindicación examinada, no ya con cada publicación u otra divulgación tomada aisladamente, si no con sus combinaciones, en la medida en que éstas resulten evidentes para una persona del oficio del nivel medio(...) En la mayoría de los casos se trata, sin embargo, de combinaciones parciales, formadas por la reunión de elementos extraídos de dos o mas publicaciones u otras divulgaciones independientes. Para que pueda negarse la actividad inventiva, es preciso entonces no solamente que la combinación resulte evidente, sino también que lo sea la elección de elementos combinados. A éste respecto, no está demás recordar que la búsqueda se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la invención, es decir la solución(...). El examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el inventor, es decir en un momento en que la solución no era conocida”*⁴, pues de lo contrario se estaría en presencia del

¹ “GUIA PARA LOS PAISES EN DESARROLLO SOBRE EL EXAMEN DE LAS SOLICITUDES DE PATENTES”. Organización Mundial de Propiedad Intelectual, Ginebra, 1982., página 40.

² Ob cit, pág 40.

³ Ibidem.

⁴ Ibidem.

7 226

llamado análisis Hindsight cuya práctica no es aceptada ni permitida. De nuevo, el opositor incurre en el error de no demostrar cómo la combinación resulta evidente y cómo para el solicitante de esta invención elegir los elementos combinados era obvio. (Negrilla y subrayado fuera de texto).

También es importante recordar que en un examen de nivel inventivo *“debe evitarse igualmente el examen aislado de las características nuevas. Una vez identificadas varias diferencias entre el objeto de una reivindicación y la publicación u otra divulgación más próxima, muchas veces sería fácil demostrar que cada una de esas diferencias es intrascendente; de allí resulta una fácil inclinación a concluir que la suma lo es también. Sin embargo, es precisamente esa suma lo que se trata de confrontar, globalmente, con el estado de la técnica y juzgar su originalidad. La única excepción consiste en los casos en que el examinador sólo consigue descubrir una vinculación técnica entre las diferencias comprobadas, porque no concurren a la solución de un mismo problema.”*⁵

Ahora bien, es relevante destacar que el examen de nivel inventivo deberá versar sobre tres aspectos: el problema que se pretende resolver, la solución del problema y el resultado que se obtiene aplicando la solución. Al respecto, vale la pena señalar *“que en la mayoría de los casos el problema ya es conocido u obvio. Ello no quita que el examen de la actividad inventiva deba comenzar sistemáticamente por allí; de lo contrario, el examinador denegaría las patentes más importantes para el desarrollo técnico: aquellas en que el inventor ha tenido el mérito de reconocer o de plantear con claridad un problema técnico nuevo. Si el problema es conocido o evidente, se debe examinar la originalidad de la solución reivindicada. Por último, si no se encuentra actividad inventiva ni en lo uno ni en lo otro, el examinador debe preguntarse si el resultado también es evidente o, por el contrario, sorprendente, ya sea por su naturaleza (calidad) o por su amplitud (cantidad).”*⁶ De forma reiterada, ese despacho tampoco observó esta regla ya que al no distinguir siquiera las diferencias entre el estado de la técnica y la invención de mi mandante, no se preguntó si el resultado de la combinación de enseñanzas del estado de la técnica era evidente o sorprendente, como en efecto lo es, toda vez el documento citado no revela o siquiera sugiere las enseñanzas de ésta invención como mas adelante quedará demostrado.

De manera similar, el opositor debió preguntarse: ¿estaba una persona del oficio de nivel medio en condiciones de plantearse el problema, de resolverlo (en la forma que se reivindica) y de prever el resultado?. Es evidente que el examinador en este caso no se planteó dicho interrogante ya que su análisis de nivel inventivo se limitó a afirmar sin sustento alguno la obviedad de esta invención.

De otra parte, cuando la invención es de combinación es decir, que es el resultado de varias enseñanzas del estado de la técnica cuyo resultado es novedoso, tendrá nivel inventivo cuando *“el resultado global excede de la suma de lo que cabía esperar de cada elemento. Por otra parte, la elección de los elementos que se reúnen puede también ser inventiva, cosa que se determinará según los criterios de la invención de selección”*⁷. Evidentemente, la Superintendencia de Industria y Comercio al no destacar las diferencias entre la invención en estudio y la anterioridad citada tampoco pudo determinar si las diferencias que tiene la invención excedían lo ya aportado por el documento citado.

⁵ Ibidem, pág 41.

⁶ Ibidem.

⁷ Ibidem, pág 42.

Queda claro, entonces, que el análisis del nivel inventivo que realizó el opositor en el presente caso se aparta de las reglas que para el mismo señala la jurisprudencia, la doctrina y la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual y que dicho examen se limita únicamente a encontrar similitudes en la técnica sin demostrar con precisión, claridad y detalle técnico la aparente obviedad de la invención de la solicitud. A continuación me permito demostrar con detalle y rigor técnico las diferencias entre el documento citado como anterioridad y la presente invención.

El opositor desvirtúa el nivel inventivo de la solicitud en estudio sobre las enseñanzas del documento WO02/06253.

En primer lugar, es necesario tener en cuenta que se ha reconocido en las ciencias fisicoquímicas que las estructuras cristalinas gracias a su alto grado de geometría, proporcionan una mayor estabilidad a las moléculas de las que están compuestas cuando se comparan con las formas amorfas y por esto, resulta de un especial interés en la industria química farmacéutica lograr la obtención de sustancias que actúan como principios activos en los medicamentos en sus formas cristalinas con el fin de mejorar los procesos de preparación así como también garantizar una mayor preservación de las composiciones farmacéuticas que contienen dichos principios.

Si bien es cierto que pueden ser conocidas diferentes formas cristalinas de compuestos particulares, también es cierto que no existe ninguna capacidad de predicción certera respecto a la existencia de nuevos polimorfos de un compuesto conocido. De igual manera, tampoco existe tal capacidad de predicción respecto a los procesos a través de los cuales una nueva forma polimórfica pueda ser obtenida. Es decir, aún no hay una forma de anticipar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de nuevas formas cristalinas de un compuesto conocido.

En el caso que nos compete se hacía necesario producir formas del Valsartán más estables, las cuales fueran más fáciles de manejar en los procedimientos de secado o de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química, y también en los pasos para la preparación de las formulaciones farmacéuticas.

El documento **WO02/06253** revela nuevas sales del antagonista del receptor AT_1 (s)-N-(1-carboxi-2-metil-prop-1-il)-N-pentanoil-N-[2'-(1H-tetrazol-5-il)-bifenil-4-il-metil]amina (Valsartán), este documento sugiere además que el ácido libre de Valsartán posee un punto de fusión de 80 a 95°C en crisol cerrado y de 105 a 110°C en crisol abierto y una entalpía de fusión de 12 KJ/mol.

Como se expuso en el numeral anterior, este documento revela las sales del grupo que consta de sal monosódica, sal monopotásica, sal disódica, sal dipotásica, sal magnésica, sal cálcica, sal tebis-dietilamónica, sal bis-dipropilamónica, sal bidibutilamónica, sal de mono-L-arginina, sal de bis-L-arginina, la sal mono-L-lisina y la sal de bis-L-lisina como también las mezclas de las mismas, todas correspondientes al Valsartán.

Si bien la referencia citada por el opositor enseña la existencia de la forma amorfa y de hidratos de una gran variedad de sales de valsartan, la existencia de uno o más polimorfos cristalinos específicamente los mono-, di-, tri-, tetra-, penta- y hexa-hidratos de calcio y magnesio, no hubiera podido ser predicha por una persona medianamente versada en la materia. Aún más, si tal persona versada hubiese especulado acerca de la existencia de un polimorfo cristalino y/o hidratos de sales de valsartan, le habría sido prácticamente imposible predecir la estructura cristalina de tal polimorfo.

Por lo tanto, si era conocida la forma amorfa y/o hidratos de diversos cationes de sales de valsartan en forma general, era imposible anticipar las propiedades químicas y físicas de todos y cada uno de los mono-, di-, tri-, tetra-, penta- y hexa- hidratos de las sales de calcio y de magnesio de Valsartán. De hecho, la persona versada en la materia no habría llegado de manera evidente a las estructuras obtenidas en la solicitud en estudio a partir de lo revelado en el documento citado por el opositor, ya que entre los conocimientos de la persona se encuentra el saber que la forma de obtención de formas cristalinas se haya íntimamente ligado con las condiciones de cristalización y son específicas para cada forma, y sabría que existen tantas condiciones de cristalización como posibles formas cristalinas.

Al tener en cuenta las enseñanzas de este documento, me permito afirmar que no es posible para una persona versada en la materia predecir, con base solamente en la estructura molecular de varios tipos de sales de un compuesto, cuál será el comportamiento de la cristalización de una sal específica del mismo. Además en D1 no existe el menor indicio, sugerencia o motivación para explorar las formas cristalinas reclamadas, precisamente por la gran variedad de diferentes formas posibles de valsartán que podrían ser preparadas.

En consecuencia, no resulta obvio o evidente para un experto en la materia llegar a la materia objeto de la presente solicitud, a menos que se haga una aproximación del tipo hindsight, es decir, a partir de lo revelado en la solicitud en estudio y realizando luego un estudio en retrospectiva. De hecho, este tipo de análisis fue realizado por el opositor, puesto que no se llevó a cabo un enfoque justo en el momento en el que el solicitante plantea el problema de la necesidad de formas de valsartan más estables, las cuales sean más fáciles de manejar en los procedimientos de secado o de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química, y también en los pasos para preparar las formulaciones farmacéuticas y conducir a una mejora del procedimiento para la fabricación de la sustancia de fármaco, con el fin de solucionar fallas existentes en la técnica, sino que se enfocó en la solución dada al problema planteado y desde allí en retrospectiva citó la técnica anterior.

En este orden de ideas, el examinador podrá notar que todos los argumentos anteriormente expuestos confirman el nivel inventivo del objeto reivindicado en la solicitud en estudio, principalmente frente al estado de la técnica citado por el opositor, tomando como base que prácticamente es imposible que una persona

versada en la materia hubiera podido predecir la existencia misma de las formas cristalinas reveladas por el solicitante.

4. Argumentos presentados en los Fundamentos de la Oposición

4.1 El opositor en su primer aparte señala que: *"La publicación internacional WO 02706253 A1 'VALSARTAN SALTS' publicada el 24 de enero de 2002 y con prioridad EP 00115556.3 de julio 19 de 2006 revela, como su título lo expresa, nuevas sales de Valsartán cristalinas o amorfas, su forma de obtención, usos y preparaciones farmacéuticas que las contienen."*

"Más específicamente, en la páginas 2, se describe que [...], así como sus mezclas o respectivamente, una forma amorfa, un solvato, especialmente hidrato, así como formas polimórficas de las mismas."

"Como vemos, la existencia de este documento ya advertía la presencia de las sales cálcica y magnésica (entre otras) de Valsartán, así como sus solvatos, hidratos, polimorfos y forma amorfa del mismo; así como también se describe la obtención y la caracterización física por Rayos X de la sal de calcio tetrahidratada y la Sal Magnésica hexahidratada de Valsartán; en consecuencia, el lleno de las reivindicaciones de la solicitud en curso carecen no sólo de novedad sino de nivel inventivo."

Posteriormente, hace una comparación del capítulo reivindicatorio de la presente solicitud con aquel de la anterioridad WO 02/06253.

Respecto a estas afirmaciones me permito decir que con la modificación realizada en el capítulo reivindicatorio, es decir con la inclusión de la forma específica A_{2Ca} , y al realizar la comparación entre los datos analíticos revelados en la anterioridad WO02/06253 con los de la presente solicitud, la forma de Valsartán ahora reivindicada es totalmente distinta de aquella presentada en dicho documento.

La presente solicitud revela formas específicas de sales de Valsartán, entre las cuales se encuentran sales de calcio y de magnesio con moléculas de agua ocluidas en su red cristalina como el tetrahidrato, el trihidrato, el monohidrato, el pentahidrato y hexahidrato, diferentes a las opciones de sales contempladas en el documento WO02/06253.

En consecuencia, la presente solicitud como anteriormente quedó demostrado es novedosa sobre la referencia WO02/06253, toda vez que dicho documento no revela ni sugiere una forma polimórfica A_{2Ca} del tetrahidrato de la sal de calcio del valsartán o de las sales de magnesio con las propiedades fisicoquímicas que poseen las formas novedosas de la presente solicitud.

4.2 En su segundo aparte, el opositor indica que: *"Ahora bien, es importante resaltar que la identificación de las sales por sus patrones de difracción de RX no constituye actividad inventiva, y sin perjuicio de reiterar que las sales pretendidas están comprendidas en el estado de la técnica y carecen por ello de novedad, es del caso referirse brevemente a la identificación que de éstas hace el solicitante, valiéndose del conocido método de difracción de*

RX, para demostrar que esta **CARACTERIZACIÓN** carece por completo de Nivel Inventivo y no puede servir como fundamento de concesión, en especial considerando la reiterada posición del despacho sobre el tema.”

“Es sabido que dicho método de caracterización¹, cuyo conocimiento data de 1912², permite a cualquier persona versada en la materia identificar y caracterizar diversas variaciones en la estructura cristalina de una molécula. Los resultados de un procedimiento de caracterización por difracción de R_x **son una manifestación del comportamiento natural de una molécula**, en función de las condiciones ambientales y demás variables a que esta sea sometida, incluyendo desde luego la orientación e intensidad de los rayos, sin que dichos resultados constituyan de manera alguna aporte inventivo de quien realiza el procedimiento de identificación³. Por lo tanto, la metodología analítica en cuestión no es un proceso inventivo sino el reporte de un descubrimiento, categoría ajena a los “productos y procedimientos” que pueden ser objeto de patente...”

Sobre este particular, me permito decir que el objeto sobre el cual se busca protección es la **estructura inesperada** que presentan los diferentes hidratos de las sales de Valsartán y **no** a la manera como se está llegando a la caracterización de los mismos, de hecho, resulta pertinente formularse la cuestión de cómo podría definirse un cristal si no es mediante los parámetros obtenidos que reflejan su estructura, como por ejemplo, los resultados inequívocos del análisis de difracción de rayos X (DRX) o además de los resultados complementarios de técnicas como la espectroscopía Infrarroja (IR).

En este sentido, me permito manifestar que toda la ciencia se basa en modelos mediante los cuales se trata de explicar la realidad física. En este caso, mediante las técnicas de análisis se trata de explicar y representar un **modelo** entendible la estructura novedosa de las sales de calcio y de magnesio de los diferentes hidratos de Valsartán a aquellos conocedores en el campo técnico.

Precisamente, la descripción de las características esenciales de las estructuras novedosas de los cristales de los hidratos de las sales de Valsartán, reivindicadas mediante los patrones de DRX y los resultados de técnicas complementarias (IR) las diferencian de manera inequívoca de otras formas cristalinas que eventualmente pueda presentar dicho compuesto.

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. Es más, la literatura científica demuestra 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.

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 así mismo la fuente de algunos de los datos susceptibles de medición más precisos de las características estructurales de los materiales cristalinos.

En consecuencia, un polimorfo **no podría ser definido únicamente por sus características químicas**. La descripción de estos materiales debe realizarse **necesariamente** mediante características que reflejen la configuración estructural de su estructura inesperada. Por lo tanto, los patrones derivados de los ensayos de DRX constituyen una **huella digital** del compuesto estudiado que lo identifica inequívocamente de otras muestras cristalinas del mismo compuesto.

Así las cosas, la técnica analítica de DRX es una de las herramientas de caracterización más importante y confiable, ya que determina directamente las diferencias de empaquetamiento y conformación molecular entre los cristales, y es utilizada permanentemente en la química del estado sólido y las ciencias de materiales. En conclusión, **es irrefutable que la técnica de DRX es completamente válida para identificar y definir los materiales cristalinos**.

Igualmente sucede con la espectroscopía infrarroja (IR), que ha encontrado aplicación clara en el ámbito de identificación de materiales cristalinos y la diferenciación de polimorfos, puesto que las características en las disposiciones de los enlaces y de los átomos enlazados son medidas a partir de la interacción de la energía de frecuencia infrarroja con los enlaces de la forma cristalina y esta interacción se registra en un equipo que las transforma en señales que serán características de dicha configuración. Por lo tanto, los espectros IR de diferentes polimorfos pueden llegar a ser diferentes (en particular en algunas bandas específicas), constituyendo así información individual útil para su identificación y caracterización.

En consecuencia, es claro que tanto las formas cristalinas **los hidratos mono-, di-, tri-, penta- y hexa hidrato de calcio y de magnesio sales de Valsartán**, y la composición farmacéutica que las contiene, son novedosas y no se pueden derivar en forma evidente del estado de la técnica. Es decir, no es posible para el técnico medio predecirlos, y por ende, son completamente **INVENTIVOS**, cumpliendo así con las disposiciones legales contenidas en los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de Régimen Común sobre Propiedad Industrial de la Comisión de la Comunidad Andina.

4.3 En su tercer aparte, el opositor señala que: *"Otro aspecto a tener en cuenta es que las pretendidas sales, polimorfos y formas amorfas reveladas, son simples formas de presentación de materia conocida"...*

"Es claro en primer lugar, que una vez conocido el hábito cristalino de una sustancia, como ocurre con el caso de Valsartán, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes, una gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo."

y más adelante, el opositor concluye que: *"De lo expuesto resulta claro que las distintas sales, cristales, solvatos, polimorfos y formas amorfas de Valsartán que se reivindican en la solicitud que nos ocupa corresponden a formas de presentación inherentes a la molécula, lo que supone que en todos los casos se está frente a la misma sustancia-Valsartán-, sin que el simple*

reporte de estas formas sea suficiente como para considerarlas nuevas entidades químicas y premiarlas con privilegio de patente."

En cuanto a estos argumentos, me permito decir que al parecer el opositor tiene ideas previas o preconceptos en cuanto a algunas definiciones. Es así que los hidratos de las sales de calcio y magnesio del Valsartán de la presente invención no son simples **formas de presentación** de la misma materia, toda vez que en el ámbito de la química se considera que una sustancia, bien sea una sal de un compuesto, es diferente de otra cuando presenta diferencias en al menos una de sus propiedades físicas y/o químicas.

Por ejemplo en el caso del ácido tartárico, donde sus dos clases de cristales que son imágenes especulares entre sí, poseen muchas propiedades físicas semejantes, se diferencian sin embargo en que las soluciones acuosas de cada uno de los dos tipos de cristal desvían de manera diferente la luz, lo cual sirvió de base para plantear la existencia de dos formas **estructurales** diferentes del mismo ácido tartárico, es decir la forma levógira y la forma dextrógira, es decir, la misma sustancia pero con diferentes propiedades.

Otra idea previa es respecto a que: *"Es claro, en primer lugar, que una vez conocido el hábito cristalino de una sustancia, como ocurre en el caso del Valsartán, es tarea fácil reportar, mediante la aplicación de métodos analíticos comunes, una gran número de variaciones morfológicas de dicho hábito sin que su caracterización implique modificaciones en la disposición geométrica esencial del cristal, ni alteración de las propiedades químicas del mismo."*(resaltado fuera de texto)

En el campo técnico de la cristalización es sabido que no se conoce el **ámbito cristalino** de una sustancia sino hasta el momento cuando se hagan los análisis respectivos de los datos arrojados por el análisis instrumental de rayos X o de espectroscopía infrarroja. Además, las variaciones morfológicas alcanzadas en dicho ámbito cristalino son causadas por las **condiciones establecidas por el investigador** y se logran determinar y caracterizar a través de dicho análisis de datos y no son modificaciones debidas a la misma caracterización llevada a cabo por el instrumento, el cual obviamente no debe interferir ni modificar la disposición geométrica esencial del cristal como así lo entiende el examinador, porque entonces el método de caracterización no sería adecuado porque estaría alterando el objeto de análisis.

En este sentido, resulta pertinente dirigir la atención de ese despacho al *"Manual para el Examen de las Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina"* especialmente a la página 41, numeral 4.6.7 que versa sobre la Definición por parámetros, en donde se indica que:

*"Una reivindicación de producto, por ejemplo un compuesto químico, se puede caracterizar por su estructura y elementos, por su fórmula química, como un producto de un proceso o **excepcionalmente por sus parámetros**"*

"Los parámetros son valores característicos de propiedades mensurables, por ejemplo el punto de fusión) o definidos como combinaciones matemáticas de varias variables"

"no se permitirá la caracterización de un compuesto solamente por sus parámetros, a menos que la invención no se pueda definir de otra manera. En cualquier caso, el parámetro tiene que poder ser determinado y medido sin ambigüedad por métodos estándar conocidos en el campo en cuestión o descritos claramente en la solicitud." (El resaltado es mío).

Es así que en el presente caso, las estructuras novedosas de los hidratos de las sales de calcio y de magnesio de Valsartán no se pueden caracterizar de otra manera más que por sus propiedades medibles como lo es la difracción de rayos X y espectroscopía infrarroja. Adicionalmente, cabe señalar que no se está pretendiendo proteger el compuesto per se toda vez que es bien sabido que es un compuesto conocido, sino las estructuras novedosas de los hidratos de las sales anteriormente mencionadas para el compuesto.

5. Conclusión

Los argumentos presentados por el opositor para desvirtuar tanto la novedad como el nivel inventivo de la solicitud en estudio, no resultan ser procedentes a la luz de las modificaciones en el capítulo reivindicatorio y es totalmente claro que las formas cristalinas de los mono-, di-, tri-, penta- y hexahidratos de las sales de calcio y de magnesio del valsartan, y la composición farmacéutica que las contiene, son novedosas y no se pueden derivar en forma evidente del estado de la técnica.

Señor Superintendente,


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376