

288

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086386-00012-0000

Fecha: 2009-03-17 14:57:29 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 9

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 No.86-53 Piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, ubicada en Basilea, Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 14100 notificado por fijación en lista el 7 de noviembre de 2008, relacionado con el concepto técnico de fondo No. 2453, 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 que consta de 12 cláusulas y en el cual se canceló la antigua reivindicación 13.

En cuanto a esta modificación, me permito decir que la misma no amplía de ninguna manera 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.09-13,395 del 18 de febrero de 2008 con el cual, queda cubierta la tasa correspondiente a la modificación de una solicitud de patente en cuanto a sus reivindicaciones.

2. Claridad de la solicitud.

Con relación a las reivindicaciones 9 y 11, atentamente nos permitimos manifestar que atendiendo la sugerencia del señor examinador, se suprimió la dependencia que existía entre las reivindicaciones 9 y 11.

289

De otra parte, atendiendo el argumento del señor examinador en cuanto a la antigua reivindicación 13, atentamente señalamos que se desistió de dicha reivindicación.

Por consiguiente, manifestamos que con la modificación y la aclaración anteriores, quedan cabalmente superadas las objeciones planteadas por ese despacho en cuanto a la claridad del capítulo reivindicatorio.

### 3. Nivel inventivo

El señor examinador argumenta en su concepto técnico No. 2453 que:

*"El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña compuestos tales como, sales de calcio y magnesio de valsartan hidratadas y composiciones que las contienen (Ver folios: 244-253 y 270-277)."*

*"La diferencia con D1 es que la solicitud menciona datos distintos de patrones de Polvo de rayos X."*

*"El efecto técnico logrado por esta diferencia es obtener **formas cristalinas de Valsartan** más fáciles de manejar en los procedimientos de secado y de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química; pero la diferencia con D1, no parece conceder un efecto técnico sorprendente porque las formas cristalinas de las mismas sales, mencionadas en D1 (folio 245, renglones 6-8), ya presentaban las características de ser fáciles de manejar en los procesos de secado y granulación para la preparación de formulaciones farmacéuticas."*

*"El problema técnico objetivo, que podría definirse como: obtener formas cristalinas de Valsartan más fáciles de manejar en los procedimientos de secado y de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química; se había resuelto previamente mediante formas cristalinas de las mismas sales ya conocidas y utilizadas en la fabricación de composiciones farmacéuticas (folios 251-252, pg 59-60; folio 250, pg 33)."*

*"El hecho de caracterizar los hidratos de las sales de calcio y magnesio de valsartan, por métodos analíticos como polvo de rayos X, en donde se obtienen datos diferentes en cada ensayo, no les confiere nivel inventivo."*

*"Por esta razón se considera que las sales reclamadas en las reivindicaciones 1-8,10 así como las composiciones de 12, se convierten en una alternativa para la preparación de formulaciones farmacéuticas, por lo tanto no tienen Nivel Inventivo."*

Y en la parte de la respuesta a los argumentos del solicitante, concluye que:

290 ~~291~~

*"Tal como menciona el solicitante, en el folio 262 pagina 4, de la respuesta, la solicitud enseña sales de valsartán que tiene formas específicas como: trihidrato, monohidrato, pentahidrato y hexahidrato, entre otras, cuyos datos analíticos no son iguales a los reportados por dicha prioridad (WO0206253); pero esto no le confiere nivel inventivo a la solicitud, lo cual se demuestra en el análisis de patentabilidad realizado en el numeral 6.2."*

En cuanto a estos argumentos, atentamente nos permitimos decir que si bien una persona medianamente versada en la materia hubiera podido verse motivada por el documento D1 que hace referencia a un problema similar al solucionado por la solicitud en estudio, también es cierto que dicha persona no habría encontrado obvio o susceptible de derivación evidente la manera como se soluciona el problema en la presente invención, pues como ya quedó plenamente demostrado en nuestro memorial del 18 de julio de 2008, el documento D1 no señala ni sugiere los patrones de difracción para sales de valsartán reclamadas en esta invención.

En ese orden de ideas, el examinador ha debido juzgar la actividad inventiva de la invención no solo con el planteamiento de que el documento D1 versa sobre un problema similar, sino que también ha debido formularse las dos siguientes preguntas, de acuerdo con lo manifestado en el "Manual para el examen de solicitudes de patentes de invención en las oficinas de propiedad industrial de los países de la Comunidad Andina", bajo el numeral 10.2 que versa sobre el método para la evaluación del nivel inventivo, principalmente en la página 78, donde se pone de manifiesto que:

*"En resumen, el examinador debe plantearse las siguientes preguntas:*

- ¿estaba un técnico de conocimientos medios en la materia en condiciones de plantearse el problema?*
- ¿de resolverlo en la forma en que se reivindica? y*
- ¿de prever el resultado?*

En cuanto a la pregunta del numeral 1), nos permitimos recalcar que posiblemente una persona con conocimientos promedio habría podido plantearse el problema solucionado en la presente invención. En este sentido, si el problema es evidente o conocido, no quiere decir ello que la patente se deba rechazar, por el contrario, es menester del examinador la originalidad de la solución reivindicada y preguntarse si el resultado es sorprendente o no.

Si bien la respuesta para la primera de las preguntas formuladas podría ser positiva, en el caso de la segunda, la respuesta es negativa, pues una persona versada en la materia no habría podido predecir que las sales de valsartán con las características de presentar moléculas ocluidas en su red cristalina, presentarían mejoras en términos de la estabilidad de la molécula que hacen que 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 del agente activo. Si bien, en la técnica anterior se han realizado esfuerzos para alcanzar estas bondades, también es cierto que el documento D1 no hace ninguna referencia a que con las sales allí descritas se hubiera alcanzado esta ventaja técnica. Por consiguiente, contrario a lo manifestado por el examinador, es incierto afirmar que D1 haya alcanzado la solución final a los problemas expuestos en la solicitud en estudio.

En cuanto a la tercera pregunta, la respuesta es también negativa, pues la persona medianamente versada en la técnica tampoco habría podido prever el resultado, pues es bien sabido en la técnica anterior, como se explicó en la descripción de esta solicitud, que no es fácil lograr estos avances con sales amorfas que muestran baja estabilidad.

Adicionalmente, dicha persona tampoco habría podido prever que las sales cristalinas tipo solvato de acuerdo con la presente invención, presentarían un alto grado de disociación en agua, lo cual les brindan una solubilidad mejorada haciendo que sean de mayor biodisponibilidad.

De hecho, en la solicitud en estudio, se muestran pruebas entre las páginas 53 y 61 donde se pone de manifiesto que las sales resultan provechosas en la oclusión de arteria coronaria permanentes en un modelo animal (Ratas), especialmente en una mejora de regresión de arterosclerosis sin afectar los niveles de lípido en el suero. Por lo tanto, las sales y composiciones de acuerdo con la solicitud en estudio presentan un efecto benéfico en la regresión de la arterosclerosis que es inducida por una dieta de colesterol.

De lo anterior, se puede concluir que la presente invención sí tiene altura inventiva, ya que la respuesta es negativa para dos de las tres preguntas en el presente caso y según la "Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes" de la OMPI de 1982, basta con que una de las tres respuestas sea negativa para que exista la actividad inventiva.

Ahora bien, el análisis de nivel inventivo realizado por el señor examinador es claramente el resultado de un análisis del tipo "hindsight" que no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva pues claramente no se enfoca el análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema, sino que el examinador se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos que versen sobre el mismo tema, sin prestar mayor atención si justo antes de la fecha de prioridad reconocida de la invención, 4 de febrero de 2002, habría sido evidente o no la solución proporcionada por el solicitante.

292

A este respecto dirigimos nuevamente la atención de ese despacho al "Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, especialmente a la página 74 donde se indica respecto al nivel inventivo "...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención".(El subrayado es nuestro)

En el presente caso, para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto del documento citado como referencia D1, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado, es decir, a las sales novedosas de calcio y magnesio de valsartan en forma de hidratos que presentan mejoras sobre las sales enseñadas en la técnica anterior.

En consecuencia, de manera atenta solicitamos a ese despacho reconocer la altura inventiva del nuevo capítulo reivindicatorio y conceder el privilegio de patente de invención para la solicitud en estudio o si es el caso, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional. De igual forma, si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención ruego expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que mi mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 - el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: "habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares" y "(...) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso", respectivamente (El subrayado es nuestro).

Señor Superintendente,

  
JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C.39.779.452 de Usaquén

T.P. 68228

Cód. 5376

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 9 - 13,395  
FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PGO  | Vr. PAGO      |
|---------------------------|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CLARKE MODET Y CO. COLOMB | CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 107996851 | 18/02/2009 | 58,595,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
| 12    |             | MARCAS Y LEMAS COMERCIALES     | 111,000.00     |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 111,000.00  |

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 04-086386-00012-0000

Fecha: 2009-03-17 14:57:29 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II  
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 9

294 294

### REIVINDICACIONES

1. Una sal de calcio de valsartan, caracterizada porque es un tetrahidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado en una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:  $16.2 \pm 0.3$ ,  $9.9 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $8.05 \pm 0.1$ ,  $7.04 \pm 0.1$ ,  $6.49 \pm 0.05$ ,  $5.82 \pm 0.05$ ,  $4.94 \pm 0.05$ ,  $4.13 \pm 0.05$ ,  $3.93 \pm 0.05$ .

2. La sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por

(i) un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:  $16.2 \pm 0.3$ ,  $11.4 \pm 0.2$ ,  $9.9 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $8.06 \pm 0.1$ ,  $7.05 \pm 0.1$ ,  $6.50 \pm 0.05$ ,  $5.82 \pm 0.05$ ,  $4.94 \pm 0.05$ ,  $4.73 \pm 0.05$ ,  $4.33 \pm 0.05$ ,  $4.17 \pm 0.05$ ,  $4.13 \pm 0.05$ ,  $3.93 \pm 0.05$ ; o

(ii) un espectro de ATR-IR que tiene las siguientes bandas de absorción expresadas en números de ondas recíprocos ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2960 (m); 1621 (st); 1578 (st); 1459 (m); 1442 (m); 1417 (m); 1407 (m); 1364 (m); 1357 (m); 1012 (m); 758 (m); 738 (st); 698 (m).

3. Una sal de calcio de valsartan caracterizada porque es un trihidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:  $16.0 \pm 0.3$ ;  $11.4 \pm 0.2$ ;  $10.0 \pm 0.2$ ;  $9.4 \pm 0.2$ ;  $8.06 \pm 0.1$ ;  $7.75 \pm 0.1$ ;  $7.03 \pm 0.1$ ;  $6.48 \pm 0.05$ ;  $6.10 \pm 0.05$ ;  $5.16 \pm 0.05$ ;  $4.75 \pm 0.05$ .

4. La sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:  $16.2 \pm 0.3$ ,  $11.5 \pm 0.2$ ,  $9.9 \pm 0.2$ ,  $9.4 \pm 0.2$ ,  $7.04 \pm 0.1$ ,  $6.50 \pm 0.1$ ,  $5.79 \pm 0.05$ ,  $4.74 \pm 0.05$ ,  $4.16 \pm 0.05$ ,  $3.96 \pm 0.05$ .

295-295

5. La sal de calcio de valsartan de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizada por un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina:

(i)  $d$  en [Å]:  $16.1 \pm 0.3$ ;  $11.4 \pm 0.2$ ;  $9.9 \pm 0.2$ ;  $9.4 \pm 0.2$ ;  $9.0 \pm 0.1$ ;  $7.03 \pm 0.1$ ;  $6.47 \pm 0.05$ ;  $5.79 \pm 0.05$ ;  $4.15 \pm 0.05$ ;  $3.94 \pm 0.05$ ; o

(ii) un espectro de ATR-IR que tiene las siguientes bandas de absorción expresadas en números de onda recíprocos ( $\text{cm}^{-1}$ ): 1621 (st); 1577(m); 1458(m); 1405(m); 1354(w); 1273(w); 1012(w); 756(m); 737(m); 667(m).

6. Una sal de calcio de valsartan caracterizada porque es un monohidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X con una cámara de Guiner que comprende los intervalos de plano entre la estructura cristalina:  $d$  en [Å]:  $16.0 \pm 0.3$ ;  $15.0 \pm 0.3$ ;  $11.6 \pm 0.2$ ;  $9.4 \pm 0.2$ ;  $7.53 \pm 0.1$ ;  $6.11 \pm 0.05$ .

7. Una sal de calcio de valsartan caracterizada porque es un pentahidrato de la di(sal de calcio de valsartan) con un patrón de polvo de rayos X tomando con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina:  $d$  en [Å]:  $15.5 \pm 0.3$ ;  $11.5 \pm 0.2$ ;  $9.4 \pm 0.2$ ;  $9.04 \pm 0.1$ ;  $6.46 \pm 0.05$ ;  $6.09 \pm 0.05$ ;  $5.82 \pm 0.05$ ;  $5.16 \pm 0.05$ ;  $4.48 \pm 0.05$ ;  $3.60 \pm 0.05$ .

8. Una sal de magnesio de valsartan caracterizada porque es un hexahidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina:  $d$  en [Å]:  $19.6 \pm 0.3$ ;  $16.6 \pm 0.3$ ;  $10.3 \pm 0.2$ ;  $9.8 \pm 0.2$ ;  $7.3 \pm 0.1$ ;  $6.01 \pm 0.05$ ;  $5.92 \pm 0.05$ ;  $5.55 \pm 0.05$ ;  $5.38 \pm 0.05$ ;  $4.90 \pm 0.05$ ;  $4.13 \pm 0.05$ ;  $4.07 \pm 0.05$ ;  $3.43 \pm 0.05$ .

9. Una sal de magnesio de valsartan caracterizada porque es un tetrahidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los intervalos de plano entre la estructura cristalina  $d$  en [Å]:  $15.8 \pm 0.3$ ;  $11.0 \pm 0.2$ ;  $8.0 \pm 0.2$ .

296  
296

10. Una sal de magnesio de valsartan caracterizada porque es un hidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:  $17.9 \pm 0.3$ ;  $10.2 \pm 0.2$ ;  $8.96 \pm 0.2$ ;  $7.18 \pm 0.1$ ;  $5.93 \pm 0.05$ ;  $5.84 \pm 0.05$ ;  $5.42 \pm 0.05$ ;  $5.11 \pm 0.05$ ;  $5.01 \pm 0.05$ ;  $4.82 \pm 0.05$ ;  $4.67 \pm 0.05$ ;  $4.30 \pm 0.05$ ;  $4.19 \pm 0.05$ ;  $4.13 \pm 0.05$ ;  $4.02 \pm 0.05$ .

11. Una sal de magnesio de valsartan caracterizada porque es un monohidrato de la sal con un patrón de polvo de rayos X tomado con una cámara de Guiner que comprende los siguientes intervalos de plano entre la estructura cristalina: d en [Å]:  $15.1 \pm 0.2$ ,  $10.9 \pm 0.2$ ,  $10.3 \pm 0.2$ ,  $7.66 \pm 0.1$ ,  $5.12 \pm 0.05$ .

12. Una composición farmacéutica que comprende una sal de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable.

297

The measurement error of this sorption method based on thermogravimetry is about 0.1%. Therefore, the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan under the conditions employed, which are realistic from a pharmaceutical-galenic point of view, shows no measurable water absorption or loss. This is surprising to a large extent, since the tetrahydrate, which has incorporated about 13% of bound water in the crystal structure, is totally indifferent to water even at extreme values of relative humidity. This property is crucial in the final stages of chemical manufacture and also in practice in all galenic process stages of the different dosage forms. This exceptional stability similarly benefits the patients through the constant availability of the active ingredient.

The intrinsic dissolving rates of the calcium salt of valsartan at pH 1, pH 4.5 and pH 6.8 show improved values over those of valsartan.

The exceptional stability of the calcium salt of valsartan, especially the tetrahydrate thereof, towards water may also be shown in stability tests. In these, the water content of the tetrahydrate of the calcium salt of valsartan remains constant both in an open container and in a sealed ampoule after four weeks at 40°C and 75% relative humidity.

Owing to the advantageous crystallinity of the calcium salt, especially the tetrahydrate thereof, this salt is suitable for pressing directly to form corresponding tablet formulations.

In addition, an improved dissolving profile in a tablet can be assured. In studies of the dissolving profile, it was established that the calcium salt, especially the tetrahydrate thereof, is released by 100% from a film-coated tablet within 15 minutes.

Of the group of new-type crystalline solids, a magnesium salt hydrate of valsartan is preferred, in particular the hexahydrate. The thermal behaviour of this salt hydrate in the region of the melting point shows a certain chemical and physical instability. The thermal data are thus dependent on the measurement conditions. In the sealed gold specimen container with an internal free volume of ca. 22 microlitres, with a sample of 2 to 4 mg and with a heating rate of  $T_r = 10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ , the melting point of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan is  $132 \pm 1.5^\circ \text{ Celsius}$  and the melting enthalpy is  $56 \pm 3 \text{ kJ} \cdot \text{Mol}^{-1}$ .

298

The exceptional stability of the magnesium salt of valsartan, especially the hexahydrate thereof, towards water may also be shown in stability tests. In these, the water content of the hexahydrate of the magnesium salt of valsartan remains constant both in an open container and in a sealed ampoule after four weeks at 40°C and 75% relative humidity.

Owing to the advantageous crystallinity of the magnesium salt, especially the hexahydrate thereof, this salt is suitable for pressing directly to form corresponding tablet formulations.

In addition, an improved dissolving profile in a tablet can be assured. In studies of the dissolving profile, it was established that the magnesium salt, especially the hexahydrate thereof, is released by 100% from a film-coated tablet within 15 minutes.

In addition, the magnesium salt of valsartan, especially the hexahydrate thereof, shows an advantageous compression hardness profile.

Calcium/magnesium mixed salts of valsartan also have advantageous properties, for example uniform crystal conglomerates may be produced. These may be advantageously used in the galenic formulation.

The intrinsic dissolving rates of the di-potassium salt of valsartan at pH 1, pH 4.5 and pH 6.8 show improved values over those of valsartan.

A further object of the invention is the preparation of the salts according to the invention.

The salts according to the invention, including amorphous or crystalline forms thereof, may be prepared as follows:

To form the salt, the process is carried out in a solvent system, in which the two reactants, namely the acid valsartan and the respective base, are sufficiently soluble. It is expedient to use a solvent or solvent mixture, in which the resulting salt is only slightly soluble or not soluble at all, in order to achieve crystallisation or precipitation. One variant for the salt according to the invention would be to use a solvent in which this salt is very soluble, and to subsequently add an anti-solvent to this solution, that is a solvent in which the resulting salt has only poor solubility. A further variant for salt crystallisation consists in concentrating the

study) and 12 (end of the study) weeks for aldosterone, determination by radioimmunoassay using a DPC coat-a-count aldosterone-RIA kit (Bühlmann, Switzerland).

**Statistical analysis:**

All data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Statistical analysis is performed using a one-way ANOVA, followed by a Duncan's multiple range test and a Newman-Keuls test, for comparison between the different groups. Results with a probability value of less than 0.05 are deemed statistically significant.

An improvement of regression of atherosclerosis without effecting the serum lipid levels can, for example, be demonstrated by using the animal model as disclosed by H. Kano et al. in Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419 (1999).

That the salts or combinations according to the present invention can be used for the regression of a cholesterol diet-induced atherosclerosis, can be demonstrated using the test model described, e.g., by C. Jiang et al. in Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037.

That the salts or combinations according to the present invention can be used for the treatment of renal failure, especially chronic renal failure, can be demonstrated using the test model described, e.g., by D. Cohen et al. in Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32: 87-95 (1998).

The present pharmaceutical preparations which, if so desired, may contain further pharmacologically active substances, are prepared in a manner known *per se*, for example by means of conventional mixing, granulating, coating, dissolving or lyophilising processes, and contain from about 0.1% to 100%, especially from about 1% to about 50%, of lyophilisates up to 100% of the active substance.

The invention similarly relates to compositions containing the salts according to the invention.

The invention similarly relates to the use of the salts according to the invention preferably for the production of pharmaceutical preparations, especially for the prophylaxis and also for the treatment of diseases or conditions which may be inhibited by blocking the AT<sub>1</sub>

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**Radicación No.** 04-86386

**Clasificación Internacional (IPC):** C07D257/04; A61K31/41; A61K45/00; A61P9/00; A61P43/00.

**Concepto Técnico No.** 2749

Patente de Invención ☒

Patente de Modelo de Utilidad ☐

Vía Nacional ☐

Vía PCT (fase nacional) ☐

Cap. I ☐

Cap. II ☒

No. Sol. Internacional

PCT/EP03/01047

Fecha de Presentación Internal.

Febrero/03/2003.

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados**

1.1. Descripción: Folios: 5 a 121 como se radicó inicialmente

1.2. Reivindicaciones: Folios: 122-128 como se radicó inicialmente  
Folios: 294-296 modificado 2009/01/23.

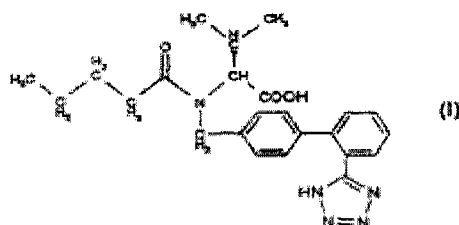
1.3. Rta. del Solicitante: Folios: 283-296

1.4. Prioridad: Febrero/04/2002, US, 60/354,199.

**2 Objeto de la invención**

Título de la solicitud: **SALES DE VALSARTAN.**

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en sales hidratadas, amorfas y polimórficas de Valsartan representado por la formula (I):



Reivindicaciones 1-7: Sales de calcio mono, tri, tetra y pentahidrato.

Reivindicaciones 8-11: Sales de Magnesio mono, tetra y hexa hidrato.

Reivindicaciones 12: Una composición que contienen las sales de las reivindicaciones 1 a 8.

**El problema planteado** en esta solicitud es la necesidad **de formas cristalinas de Valsartan** más fáciles de manejar en los procedimientos de secado y de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química.

**Para solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona sales e hidratos de sal de Valsartan que se seleccionan del grupo de metales alcalinotérreos que consisten de la sal de magnesio y la sal de calcio, así como mezclas de sal o respectivamente una forma amorfa, un solvato, en especial un hidrato, así como su forma polimorfa.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D257/04; A61K31/41; A61K45/00; A61P9/00; A61P43/00.

**3. Respecto a la oposición:**

De acuerdo al primer capítulo reivindicatorio se realizó el análisis de patentabilidad N° 5257 afectándose la novedad con el documento WO0206253 presentado por el opositor; como respuesta a este análisis el interesado presento un nuevo capítulo reivindicatorio el que se aceptó emitiéndose el concepto N° 14100, pero como consecuencia de la modificación de dicho capítulo, en donde se reclama sales que son nuevas, caracterizadas por Rx y/o espectro ATR-IR específico, el nuevo análisis de patentabilidad, se resolvió afectando el nivel inventivo con el mismo documento citado antes presentado por el opositor. Teniendo en cuenta lo anterior se declara fundada la oposición reconociendo que la solicitud carece de nivel inventivo como se puede observar en el numeral 5 del presente acto administrativo.

**4. Determinación del Estado de la Técnica**

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: Febrero/04/2002.

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

| Nº | Documento | Título          | Fecha de publicación* |
|----|-----------|-----------------|-----------------------|
| D1 | WO0206253 | Valsartan salts | Enero /24/2002        |

Anterioridad D1: (folios 244-253, 270-277 y 297-299)

**5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)**

**5.1 Nivel inventivo (artículo 18 D486)**

La reivindicación 1, se refiere a: una sal de calcio de valsartan tetrahidrato

302

| Solicitud                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | (D1)                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| CO-04-086-386                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | WO0206253                                                            |
| <b>Reivindicación 1:</b><br>Sal calcio de Valsartan caracterizada por:<br>1- Es un tetrahidrato.<br>2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 294,pg 118)                                                                                                                                                                                                             | Folio 271-272, pg 9-10.                                              |
| <b>Reivindicación 2:</b> de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada por:<br>1- Patrón de polvo de rayos X con Intervalos (Folio 294,pg 118)<br>2- Un espectro de ATR-IR con bandas (Folio 265,pg 118)                                                                                                                                                                      | Folio 273-274, pg 7-8                                                |
| <b>Reivindicaciones 3-7, Se refieren a sales de calcio de Valsartan:</b><br><br>- sal trihidrato, caracterizada por: un patrón de polvo de rayos X (Folio 294,pg 118).<br>- sal monohidrato caracterizada por: un patrón de polvo de rayos X (Folio 295, pg 119) y<br>- sal pentahidrato caracterizada por: un patrón de polvo de rayos X (Folio 295, pg 119); respectivamente. | Folio 246 , pg 5, renglones 3,6.<br>Folio 245 , pg 2, renglones 27.  |
| <b>Reivindicación 8:</b><br>Sal magnesio de Valsartan caracterizada porque:<br>1- Es un hexahidrato.<br>2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 295, pg 119)                                                                                                                                                                                                        | Folio 275 , pg 15, renglón 21.<br>Folio 277 , pg 18, renglones 7-12. |
| <b>Reivindicación 9:</b><br>Sal magnesio de Valsartan caracterizada por:<br>1- Es un Tetrahidrato.<br>2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 295, pg 119)                                                                                                                                                                                                          | Folio 246 , pg 5, renglones 3,6.<br>Folio 245 , pg 2, renglones 27.  |
| <b>Reivindicación 10:</b><br>Sal magnesio de Valsartan caracterizada por:<br>1- Es un hidrato.<br>2- Patrón de polvo de rayos X con intervalos (Folio 296, pg 120)                                                                                                                                                                                                              | Folios 246, pg 5, renglón 5.                                         |
| <b>Reivindicación 12:</b> una composición farmacéutica de acuerdo a las reivindicaciones 1- 8 y un excipiente.                                                                                                                                                                                                                                                                  | Folios 251-252 formulaciones ej 1 y ej 2                             |

El documento del Estado de la Técnica más próximo es D1 que enseña compuestos tales como, sales de calcio y magnesio de valsartan hidratadas que son excepcionalmente estables y composiciones que las contienen (Ver folios: 244-253, 270-277 y 297-299).

La diferencia con D1, es que la solicitud menciona, para cada sal de calcio tetra, tri, mono y penta hidratadas, así como para cada sal de magnesio hexa, tetra,mono hidratadas; datos distintos de patrones de Polvo de rayos X y/o de espectro ATR-IR.

El documento de la técnica más próximo es D1 que enseña compuestos tales como, sales de calcio y magnesio de valsartan hidratadas que son excepcionalmente estables y composiciones que las contienen (Ver folios: 244-253, 270-277 y 297-299).

Por la diferencia encontrada se identificó como efecto técnico objetivo: la obtención de **formas cristalinas de Valsartan**, fáciles de manejar en los procedimientos de secado y de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química; que resolvió el siguiente problema técnico objetivo: como obtener **formas cristalinas de Valsartan** más fáciles de manejar en los procedimientos de secado y de granulación después de la etapa final del procedimiento de preparación química.

Pero la diferencia con D1, no parece conceder un efecto técnico sorprendente porque las formas cristalinas de las mismas sales, mencionadas en D1 (folio 245, renglones 6-8), ya presentaban las características de ser fáciles de manejar en los procesos de secado y granulación, para la preparación de formulaciones farmacéuticas, con lo cual se había resuelto el problema planteado en esta solicitud.

Además, ya que los hidratos que se pretenden reclamar, que tienen una caracterización de Rx y/o espectro ATR-IR específica, no dan evidencia de alguna ventaja sobre los de D1, presentando la misma actividad como bloqueadores del receptor AT1 (capítulo descriptivo de la solicitud); se concluye que la materia reclamada no muestra ninguna altura inventiva.

Por esta razón se considera que las sales reclamadas en las reivindicaciones 1-11, se convierten en una alternativa para la preparación de formulaciones farmacéuticas, así como la composición de la reivindicación 12, por lo tanto no tienen Nivel Inventivo.

#### 6. Respuesta a los argumentos del solicitante:

El solicitante allega un capítulo reivindicatorio modificado en los folios 294-296, que contiene 12 reivindicaciones, el cual se acepta para realizar el presente estudio.

Tal como menciona el solicitante, en el folio 290 página 3, respecto a la afirmación de que "es menester del examinador la originalidad de la solución reivindicada y preguntarse si el resultado es sorprendente o no"; Esta oficina responde que la solución reivindicada ya se había logrado con sales hidratadas de calcio y magnesio de D1 y que no se evidencia efecto sorprendente, alguno en la descripción de dicha solicitud, logrado con las sales que se pretenden reclamar.

A las supuestas "mejoras en términos de estabilidad de la molécula que hacen que sean más fáciles de manejar en los procedimientos de secado y 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 de procedimiento para la fabricación del agente activo" (folios 290-291, pg 3-4); esta despacho responde que no hay evidencia de una mejora diferente a lo ya planteado y solucionado por D1 (folios 245, pg 2, líneas 6-8, folio 251-252; las sales de Valsartan hidratadas obtenidas, folios 244-253, 270-277 y 297-299 y sus formulaciones ej 1 y ej 2, tabletas).

En cuanto a la pregunta de si se puede "prever el resultado" (folio 290, pg 3 párrafo 4°), donde este resultado esta referido a obtener las sales cristalinas reclamadas, caracterizadas por patrones de difracción específicos (folio 291, pg4, párrafo 2); esta oficina considera que: no obstante no se puede prever el patrón de rayos X de una sal cristalina; dichas sales, no presentan un efecto técnico sorprendente, relacionado con las características de ser fáciles de manejar en los

procesos de secado y granulación y en la preparación de formulaciones farmacéuticas, dado que en D1 (folio 245, renglones 6-8), ya se divulgan formas cristalinas de Valsartan, con las cuales ya se resolvía el problema planteado en esta solicitud. Por lo anterior se concluye que la materia reclamada no presenta altura inventiva.

En cuanto a las pruebas que se menciona en (folio 291, pg 4 párrafo 4) se observa que esta se refiere a la descripción de un estudio de sales o mezclas de ellas para la prevención y el tratamiento de infarto del miocardio (folios 57-67, pg 53-63 de la descripción), pero esto no permite evidenciar su altura inventiva; ya que este mismo estudio estaba divulgado en D1, para demostrar que las sales ya divulgadas en este documento presentaban un efecto benéfico en la regresión de la aterosclerosis ( folio 299 , pg 32).

Por último en cuanto a lo afirmado por el solicitante (folio 292, pg 5, párrafo 2°), en donde menciona textualmente : " sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado, es decir, a las sales novedosas de calcio y magnesio de valsartan en forma de hidratos que presentan mejoras sobre las sales enseñadas en la técnica anterior", este despacho responde que se reconoce la novedad a las sales hidratadas que se pretenden reclamar mas no una altura inventiva ya que no muestran ninguna ventaja, sobre las sales de valsartan ya divulgadas y que el problema planteado por esta solicitud ya se había resuelto en D1, como se mostro en el presente análisis de nivel inventivo, numeral 4.

#### 7. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 12 (folios: 294-296)

Bogotá, D.C.,

|                           |                                        |
|---------------------------|----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No. 2749 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No.202078 |
|---------------------------|----------------------------------------|