

159

Clarke, N

COL

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-100510- -00008-0000

Fecha: 2009-10-26 15:16:51 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

P-1756

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **05.100.510**
Solicitud de patente a nombre de **NOVARTIS AG**

Yo, DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, actuando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución adjunta, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 A No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de la sociedad **NOVARTIS AG.**, domiciliada en Basilea Suiza, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 8739 notificado por fijación en lista el 31 de julio de 2009 relacionado con el concepto técnico de fondo No. 1609, me permito manifestar:

1. Nivel inventivo

El señor examinador manifiesta en su concepto técnico No. 1609 que la solicitud en estudio no tiene nivel inventivo en vista de los reportados en los documentos D1 (WO9939704), D2 (Journal of pharmaceutical Sciences) y D3 (Cristalización. Polimorfismo).

Adicionalmente, bajo el acápite 7 responde a nuestros anteriores argumentos de la siguiente manera:

“ Dice el solicitante que la invención sí especifica y demuestra las ventajas técnicas de las formas cristalinas.

• Se aclara al solicitante que si bien la descripción explica que las formas cristalinas de las sustancias de fármaco pueden resolver o mitigar problemas como la dificultad para formular, inestabilidad y solubilidad no confiable de las formas amorfas, no se ha considerado que estos sean argumentos contundentes o el debido sustento que demuestra los efectos ventajosos de la solicitud ya que estos resultados son los que se esperan de forma obvia en cualquier sal de un compuesto.

• Dice el solicitante que [...] no resulta relevante saber que una sustancia puede presentar polimorfismo o saber que son deseadas las formas cristalinas sobre las formas amorfas.

• Es conocido por una persona medianamente versada en la materia que la formación de sales puede llevar a la obtención de compuestos cristalinos que son procesados y purificados de una mejor manera porque como se demostró en el anterior artículo 45, estos últimos son

generalmente mas estables que las formas amorfas ya que el estado energético de las configuraciones amorfas (altamente inestables) tiende a transformarse en una forma más estable (cristalina), lo que conduciría a la tarea común de investigar la obtención de estados estables como los cristalinos (polimorfos); llegando así a la obtención de las formas cristalinas reivindicadas con evidente expectativa de éxito. Adicionalmente, a diferencia de lo mencionado por el solicitante, no existe evidencia que permita establecer que las formas cristalinas de los compuestos derivados de N-formil hidroxilamina de fórmula I, presenten características mejoradas de estabilidad, solubilidad y pureza, como prueba de la estabilidad de su configuración cristalina.

- Dice el solicitante que las ventajas de los compuestos cristalinos reclamados radican en que pueden ser manejados y procesados de una manera conveniente y que mostraron estabilidad química en términos de vida de almacenamiento [...]

- Se recalca al solicitante que lo que se espera de una sal de un compuesto o de su forma cristalina es precisamente que a través de su mejor procesamiento, el producto final sea más estable en el tiempo. Sin embargo se desea precisar en este punto que no se presentan en sus respuestas dichos estudios de estabilidad.

- Dice el solicitante que si una persona medianamente versada en la técnica combinara las enseñanzas de D1 con lo divulgado en los libros D2 y D3, no encontraría ninguna motivación para obtener las sales cristalinas de la invención en estudio, dado que D1 no enseña ni sugiere un proceso con condiciones similares y las anterioridades D2 y D3 únicamente hacen mención a la teoría general de polimorfos.

- Debido a que D2 como lo indica el solicitante hace mención solamente a la teoría general de polimorfos, se cambia este documento por "Journal of pharmaceutical sciences" que menciona específicamente que a partir de un compuesto base se obtienen sales farmacéuticamente aceptables de Ca, Zn y Mg, tal como se reivindica en la presente solicitud para un compuesto ya conocido como se enseña en D1. Por lo tanto el compuesto reivindicado por la solicitud resulta obvio a partir de D1 y D2, lo cual sumado a lo enseñado por D3 también deriva evidentemente el procedimiento de obtención de estas sales cristalinas.,

- Dice el solicitante que ninguno de los documentos sugiere que se pueda tener una sal cristalina como las mencionadas por la invención (remite al ejemplo 2) y que ninguno de los documentos sugiere que se pueda obtener una sal cristalina con patrones como el ejemplo 2 de la descripción y que no es evidente a partir de los documentos D1, D2 (del anterior concepto) y D3 que halla algún proceso similar y patrones de rayos X con características similares a las presentadas.

- Con respecto al nivel inventivo de la solicitud se remite al solicitante al análisis de patentabilidad del presente concepto, donde se concluye que no se evidencia dicho requisito, ni en el compuesto, ni en el proceso y por ende tampoco en la composición. De otro lado los patrones mostrados evidencian que se obtiene una sal alternativa para el compuesto, pero que el núcleo estructural o molecular del mismo que es la característica esencial por la cual se evalúa si un compuesto es nuevo o no o si tiene nivel inventivo o no, sigue siendo igual.

- Dice el solicitante que una persona medianamente versada en la técnica no habría hecho un esfuerzo por mejorar la situación planteada en D1 ya que allí no se mencionan inconformidades con los polimorfos mencionados [...].

- *Se remite al solicitante a la reivindicación 1 de D1 en donde se preparan composiciones con el compuesto reivindicado lo cual se menciona igualmente en la página 23 en donde también se tienen en cuenta las composiciones a elaborar."*

En relación con los anteriores comentarios realizados por el señor examinador, en primer lugar, respetuosamente hacemos énfasis en que la descripción es totalmente clara para una persona versada en la materia ya que en ella se pone de manifiesto cuales son las necesidades que se suplen con las formas cristalinas de la solicitud en estudio, como se indica en la página 2 entre las líneas 10 a 23:

"Para la formulación de composiciones de fármaco, es importante que la sustancia de fármaco esté en una forma que pueda ser manejada y procesada en forma conveniente. La estabilidad química (vida de almacenamiento) y la pureza son también consideraciones importantes para sustancias de fármaco, tales como antibióticos. Los materiales amorfos pueden presentar problemas importantes a este respecto. Por ejemplo, las sustancias de fármaco amorfas típicamente son difíciles de formular, proporcionan una solubilidad no confiable, y por lo regular se encuentra que son químicamente inestables e impuros. Como es evidente para algún experto en la técnica, las formas cristalinas de dichas sustancias de fármaco pueden resolver o mitigar tales problemas. De esta manera, podría ser altamente deseable tener formas cristalinas de los agentes bacterianos descritos en WO 02/102790 y WO 99/39704."

En ese orden de ideas, resulta claro que se está proporcionando en la descripción información necesaria en cuanto a que la invención mediante las formas cristalinas reclamadas de la sustancia N-formil hidroxilamina resuelven los problemas anteriormente mencionados. Aún más, es necesario dirigir la atención de ese despacho a que la norma andina no indica en ninguno de los artículos que el solicitante se encuentre obligado a demostrar los efectos ventajosos de la solicitud. En consecuencia, atentamente se solicita al señor examinador aclarar su posición en cuanto a la suficiencia de la memoria descriptiva de la presente invención, pues resulta bastante ambigua su consideración en cuanto a que los argumentos presentados con nuestro memorial del 10 de junio de 2009 "no son contundentes".

Respetuosamente le recordamos al señor examinador que 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 acápite 10 de Nivel inventivo, manifiesta que: "La cuestión para el examinador es si la invención reivindicada es o no evidente para un técnico en la materia. La existencia o la falta de

cualquier ventaja técnica no es un criterio absoluto para reconocer o no un nivel inventivo. El examinador no debe determinar qué "cantidad" de nivel inventivo existe. El nivel inventivo existe o no, no hay respuestas intermedias."

De otra parte, en cuanto al nivel inventivo de la solicitud en estudio, nos permitimos reiterar que el problema solucionado en la invención es un problema real relacionado con la estabilidad termodinámica del compuesto N-formil hidroxilamina, toda vez que las formas de este compuesto hasta ahora conocidas eran amorfas y por consiguiente presentaban problemas de inestabilidad química, especialmente cuando eran almacenadas y problemas de pureza debido a la degradación que sufre dicho compuesto a través del tiempo.

En ese orden de ideas, es necesario señalar que las sales cristalinas reclamadas en la invención en estudio son una mejora que se presenta sobre una molécula ya conocida y no debería haber ninguna otra diferencia en cuanto a otras mejoras que se presentan en otros campos técnicos de la industria, porque de lo contrario se está ante una discriminación para el campo técnico específico de polimorfos de la industria farmacéutica. De hecho, el ADPIC es claro en manifestar en la sección 5 (Patentes), artículo 27 inciso 1 que:

"1.Sin perjuicio de lo dispuesto en los párrafos 2 y 3, las patentes podrán obtenerse por todas las invenciones, sean de productos o de procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, entrañen una actividad inventiva y sean susceptibles de aplicación industrial. Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo 4 del artículo 65, en el párrafo 8 del artículo 70 y en el párrafo 3 del presente artículo, las patentes se podrán obtener y los derechos de patente se podrán gozar sin discriminación por el lugar de la invención, el campo de la tecnología o el hecho de que los productos sean importados o producidos en el país."

Así las cosas, la presente invención que proporciona una solución técnica al problema técnico de la estabilidad de los compuestos derivados de N-formil-hidroxilamina es merecedora de derecho de patente pues, es nueva, entraña una actividad inventiva como lo es el hecho de lograr formas más estables y por su puesto, es susceptible de aplicación industrial ya que gracias a las nuevas formas cristalinas, se logra producir mayores cantidades de esta sustancia mantenerlas almacenadas por un tiempo más prolongado y se facilita su inclusión en la formulación de medicamentos.

Adicionalmente, respetuosamente dirigimos la atención del señor examinador sobre el hecho que la anterioridad D1 revela simples formas amorfas de los compuestos. En clara oposición, la presente invención según su objeto, se dirige a formas cristalinas de compuestos derivados de N-formil-hidroxilamina. Estas formas cristalinas son usualmente preferidas a las formas no cristalinas de los mismos.

En ese orden de ideas, si bien es cierto que los materiales cristalinos pueden presentar características superiores de estabilidad, apariencia y manejo cuando se comparan con sus contrapartes amorfas, también es cierto que no todas las veces una forma cristalina aporta beneficios, ya que puede suceder que la forma cristalina no posea condiciones aceptables de disolución o biodisponibilidad. Es más, puede darse el caso que se encuentre una forma polimorfa meta estable y que migre hacia una forma cristalina diferente con características desfavorables en términos de estabilidad. Así las cosas, no resulta relevante saber que una sustancia puede presentar polimorfismo o saber que son deseables las formas cristalinas sobre las formas amorfas de un compuesto, dado que el obtener formas cristalinas no garantiza que siempre se estén mejorando las condiciones adversas de la forma amorfa conocida.

En el campo de la farmacia, los compuestos cristalinos pueden ser especialmente ventajosos en los procedimientos de fabricación, en la formación y en el uso de forma de dosificaciones aceptables tal como soluciones, suspensiones, jarabes, tabletas, cápsulas y una gran variedad de preparaciones farmacéuticas requeridas por los profesionales de la salud. Las ventajas de los compuestos cristalinos reclamados en la solicitud en estudio, radican en que dichos compuestos pueden ser manejados y procesados de una manera conveniente. De hecho, los compuestos de la invención mostraron estabilidad química en términos de vida de almacenamiento, toda vez que las composiciones que los contienen son más estables a través del tiempo, presentando adicionalmente, una alta pureza.

En este sentido, es deseo del solicitante manifestar que una prueba de estabilidad en el estado sólido mostró que la sal de magnesio de LBM415, es decir, del ejemplo 2, resultó ser muy estable luego de cuatro (4) semanas a 40°C. Incluso, en presencia de 20% de agua o una humedad relativa de 75%, la sustancia fármaco mostró características muy deseables en términos de estabilidad. Adicionalmente, la sal de magnesio de LBM415 también mostró una estabilidad muy buena después de tres meses de almacenamiento a 25°C y a 40°C con una humedad relativa del 75%.

Estos resultados demuestran que las formas cristalinas de las sales reclamadas en la solicitud en estudio, tienen características mejoradas que no habrían

podido ser previstas o deducidas de manera evidente a partir de los documentos citados por el examinador. Es más, los datos anteriormente aportados por el solicitante son evidencia que permite establecer que las formas cristalinas de los compuestos de N-formil hidroxialmina de fórmula (I) tienen características mejoradas de estabilidad en el estado sólido gracias a su configuración cristalina.

Sobre el particular, nos permitimos señalar que el documento D1 no le indica o sugiere a una persona medianamente versada en la materia la manera como ha de llevarse a cabo el proceso para realizar las formas cristalinas de la invención en estudio. De hecho, la simple mención de que se obtuvo un compuesto en forma de cristales en D1, no significa que se pueda hacer extensivo a todas las posibles formas cristalinas del compuesto de la fórmula I. Aún más, el documento D1 no anticipa cuales serían las formas cristalinas que se podrían llegar a obtener.

En ese orden de ideas, se hace necesario y pertinente dirigir la atención de ese despacho a la Sentencia del 13 de agosto de 2009 para el expediente número 20003-00256 proferida por el Consejo de Estado en la Sala de lo contencioso administrativo sección primera, principalmente a las páginas 24 a 31 de las cuales nos permitimos adjuntar copia informal, donde se transcriben los apartes relevantes de la declaración del doctor José Antonio Henao Martínez en cuanto a la obtención de sales cristalinas de atorvastatina.

En efecto, en dichos apartes se resalte el hecho de que *“...la obtención de una forma cristalina es algo bastante difícil, su grado de dificultad radica en que no se tiene certeza de si un compuesto en particular puede cristalizar o no, es importante cuando se inicia con el proceso de cristalización de una nueva forma cristalina establecer un conjunto de condiciones para ciertas variables las cuales permitan o favorezcan el proceso de cristalización.”*¹

Basándonos en lo anterior, es claro que el nivel inventivo en esta clase de invenciones, radica en el establecimiento del conjunto de condiciones para las variables que permitan el proceso de cristalización por parte del inventor. Es más, resulta claro también que se requiere un gran esfuerzo por dicha persona para obtener una nueva forma. No en vano, en la sentencia antes mencionada también se establece que: *“...aún para un químico la obtención de una nueva forma cristalina es algo difícil,[...] el químico debe establecer las mejores condiciones de una serie de variables para que esa nueva forma cristalina llegue al estado sólido, por supuesto en forma ordenada; es importante también aquí resaltar que estas condiciones de esta nueva forma cristalina son diferentes siempre a las condiciones establecidas para*

¹ Sentencia del 13 de agosto de 2009 para el expediente número 20003-00256 proferida por el Consejo de Estado en la Sala de lo contencioso administrativo sección primera. Página 25, quinto párrafo.

cristalizar otras formas cristalinas del mismo compuesto químico.² (El resaltado es nuestro).

También es claro entonces que no basta con que se conozca en el estado del arte el concepto general de cristalización y recristalización, toda vez que lo importante radica en la pericia del inventor en el establecimiento de las condiciones específicas para cristalizar una polimorfo determinado ya que siempre serán distintas a las condiciones ya encontradas para otras formas. De esto también se colige que el procedimiento para dicha obtención de formas cristalinas no puede ser estandarizado.

En este sentido, la declaración del testigo es clara en afirmar que: "...en el proceso de obtención de una nueva forma cristalina por primera vez no se sigue un procedimiento estándar similar a una receta, ya he mencionado que anteriormente para la obtención de esas condiciones que le favorezcan se requiere nuevos procedimientos, y juega un papel importante en la obtención de estas condiciones el investigador, él es la persona encargada de dar tanto las condiciones como el ambiente en el cual se van a ordenar esas moléculas al llegar al estado sólido."³ Por consiguiente, debe quedar claro que resulta irrelevante pensar que porque en un documento se dice que se cristaliza un compuesto y se mencionen los solventes en los cuales se realizó dicho proceso, se puede generalizar y estandarizar dicho proceso para volverlo un protocolo rutinario para todas las otras formas cristalinas que se puedan obtener de un compuesto a posteriori.

En efecto, el hecho de que se deban establecer las condiciones para cada nueva forma cristalina que se va a obtener por primera vez, no constituye un proceso rutinario en sí. Sobre este particular, el testigo experto también es claro en afirmar que: "...la obtención de una nueva forma cristalina no se puede considerar como un acto rutinario, juega un papel importante la creatividad del investigador, es él quien tiene que establecer las mejores condiciones de esas variables para la obtención de esa nueva forma cristalina. Por lo tanto, para la obtención de diferentes formas cristalinas se requiere diferentes condiciones, las cuales son dadas o impuestas por el investigador."⁴ (El resultado es nuestro)

Así las cosas, se puede concluir que tanto las sales cristalinas como el proceso para la obtención de las mismas reclamados en la presente invención, son el producto de la actividad creativa del inventor quien mediante una serie de condiciones establecidas por él logra que las moléculas del ingrediente activo lleguen al estado sólido en una forma ordenada jamás antes vista o reportada.

² Op cit, página 25, sexto párrafo.

³ Op cit, página 25 último párrafo y página 26 segunda línea.

⁴ Op cit, página 26, cuarto párrafo.

Respecto a las enseñanzas de los documentos D2 (Journal of Pharmaceutical Sciences) del año 1977 y el libro cristalización. Polimorfismo del año 1982, atentamente nos permitimos manifestar que al igual que aquellos documentos citados en el anterior concepto técnico No. 397 del 13 de marzo de 2009, las actuales anterioridades no hacen una revelación explícita ni relacionada con las sales para compuestos de N-formil hidroxilamina. De hecho, estos documentos que tienen más de veinte años, resultan ser irrelevantes a la hora de juzgar la altura inventiva de la solicitud en estudio.

En este sentido, respetuosamente dirigimos la atención de ese despacho a la Guía para los Países en Desarrollo sobre el Examen de las Solicitudes de Patentes de la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual, Ginebra, del año 1982, principalmente al párrafo 119, del cual nos permitimos anexar una copia informal, en donde se pone de manifiesto que: *"Por lo que toca a la literatura distinta de las patentes, formada esencialmente por revistas científicas y técnicas, la lista preparada para definir el mínimo del PCT (véase el N° 27/1980 de la Gaceta del PCT) constituye una base de selección válida y generalmente suficiente. Debe señalarse además que la importancia de esa documentación varía mucho de un sector a otro y que, por otra parte, disminuye rápidamente con su antigüedad; así parece que los últimos cinco años serían suficientes en general como respaldo de una buena documentación de patentes."* (El resaltado es nuestro).

De lo anterior, se puede deducir que literatura distinta a la relacionada con las patentes pierde su importancia y relevancia como anterioridades que afecten los requisitos de patentabilidad de una solicitud en estudio a medida que aumenta su antigüedad. En el presente caso, resulta entonces claro que los documentos citados por ese despacho, de más de 20 años de publicación, resultan ser irrelevantes a la hora de juzgar la altura inventiva del desarrollo realizado en la solicitud en estudio, pues son tan antiguos que una persona medianamente versada en la materia que deseara solucionar un problema actual, no buscaría información relevante en documentos que han sido publicados hace más de 20 años.

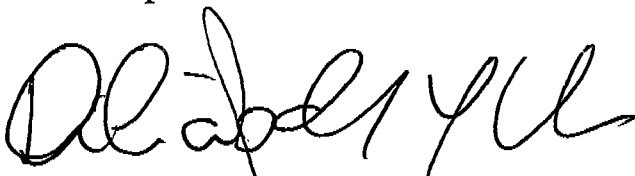
Es más, al tener en cuenta las enseñanzas generales mostradas en el Journal of Pharmaceutical Sciences (D2) y Cristalización (D3), sería ilógico pensar que la ciencia y la investigación tuvieran que quedarse estancadas o retenidas en dicha época, es decir, desde los años 1977 a 1982 y que entonces, todas las investigaciones realizadas en el campo técnico del polimorfismo en la industria farmacéutica resultaran ser susceptibles de derivación evidente de lo escrito hace más de treinta años. Aún más, resulta importante señalar que la misma anterioridad D2 es clara en afirmar que sería deseable si se pudiera predecir de alguna manera cómo se afectan las propiedades de un agente farmacéutico por la formación de sales del mismo (véase folio 133 penúltimo párrafo tres

últimas líneas del mismo), con lo cual se demuestra que desde aquellas épocas ya existía la necesidad de buscar formas alternativas para los agentes activos y se evidencia que la creación de las condiciones adecuadas para que se forme un cristal no es una labor fácil ni obvia aún para una persona versada en la materia. Esto a todas luces realza la importancia y el aporte de la solicitud en estudio al estado del arte.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro 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).

En consecuencia, pedimos 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.

Señor Superintendente,



DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882

TP 20824 CSJ

NZA

1497

208
168
158

GOBIERNO DE ESTADO

SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO

SECCION PRIMERA

Bogotá, D.C., trece (13) de agosto de dos mil nueve (2009).

CONSEJERO PRESIDENTE: DOCTOR MARCO ANTONIO VILLALBA MONERO.

REF: Expediente núm. 2003-00256.
Acción: nulidad y restablecimiento del
Derecho.
Actores: WARNER-LAMBERT COMPANY.

WARNER-LAMBERT COMPANY, por medio de apoderado y en ejercicio
de la acción de nulidad y restablecimiento del derecho
consagrada en el artículo 85 del C.C.A., presentó demanda
contra esta Corporación tendiente a obtener la nulidad de las
Resoluciones núms. 40969 de 30 de noviembre de 2001 y 059 de
14 de enero de 2003, mediante las cuales la Superintendencia
de Industria y Comercio le negó el privilegio de patente de
invención para la solicitud correspondiente a "FORMA III
COMBINADA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (D-(R*,R*)-2-(4-FLUOROFENIL)-
3,4-DIOXIBENZO-5-(1-METILPENTIL)-3-FENIL 4 ((FENILAMINO)CARBOXIL)-1H-
PIRACI-1-IMPURIDAD, (2.1)".

REF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARNER -
LAMBERT COMPANY.

solicitaba ser testigo en este caso por eso solicité el expediente para estar informado.

(Cuestionario de la Actora) PREGUNTADO: Defina qué entiende Ud por el término polimorfismo? CONTESTÓ: se refiere a las diferentes formas de ordenamiento de las moléculas de un compuesto en particular al llegar al estado sólido.

PREGUNTADO: En su opinión es deseable obtener la forma cristalina polimórfica de un compuesto químico? CONTESTÓ: Sí, diferentes formas polimórficas de un mismo compuesto presentan diferentes propiedades es de interés comercial e industrial el poder obtener diferentes formas cristalinas de un compuesto en particular con el propósito de buscar las mejores propiedades, de acuerdo a su interés, presento o hago entrega de una copia de las páginas veintisiete (27) y veintiocho (28) del libro Polymorphism in Molecular Crystals del doctor Joel Bernstein, la sección 1.5 donde hace referencia a la importancia industrial y comercial de los polimorfos. En este estado de la Diligencia el testigo anexa lo señalado anteriormente en 7 folios.

PREGUNTADO: Ha obtenido alguna vez una forma cristalina de un compuesto químico? CONTESTÓ: Sí, he obtenido numerosas formas cristalinas de varios compuestos químicos.

PREGUNTADO: En su opinión de experto, la obtención de una nueva forma cristalina por primera vez puede ser considerada como algo difícil o no? CONTESTÓ: Sí, la obtención de una nueva forma cristalina es algo bastante difícil, su grado de dificultad radica en que no se tiene certeza de si un compuesto en particular puede cristalizar o no, es importante cuando se inicia con el proceso de cristalización de una nueva forma cristalina establecer un conjunto de condiciones para ciertas variables las cuales permitan o favorezcan el proceso de cristalización.

PREGUNTADO: Considera usted que es sencillo para un químico obtener una nueva forma cristalina de un compuesto químico. CONTESTÓ: No, aún para un químico la obtención de una nueva forma cristalina es algo difícil, en este proceso como mencioné previamente el químico debe establecer las mejores condiciones de una serie de variables para que esa nueva forma cristalina llegue al estado sólido, por supuesto en forma ordenada; es importante también aquí resaltar que estas condiciones de esta nueva forma cristalina son diferentes siempre a las condiciones establecidas para cristalizar otras formas cristalinas del mismo compuesto químico.

PREGUNTADO: En su experiencia, cuando se obtiene una nueva forma polimórfica cristalina de un compuesto químico por primera vez, se sigue siempre un procedimiento estándar, es decir un mismo procedimiento con las mismas condiciones? CONTESTÓ: No, en el proceso de obtención de una nueva forma cristalina por primera vez no se sigue un procedimiento estándar similar a una receta, ya he mencionado que anteriormente para la obtención de esas condiciones que le favorezcan se requiere nuevos procedimientos, y juega un papel importante en la obtención de estas condiciones el investigador, él es la persona encargada de dar tanto las

REF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARNER -
LAMBERT COMPANY.

condiciones como el ambiente en el cual se van a ordenar esas moléculas al llegar al estado sólido.

PREGUNTADO: Si existen variaciones en los procesos de obtención de formas cristalinas polimórficas, a los que se hace referencia en la respuesta anterior, siguen estas variaciones algún patrón de comportamiento definido? **CONTESTÓ:** No, estas variaciones no siguen ningún tipo de comportamiento definido debido a que no se conocen las características de esas variables, ni la forma como van a interactuar con las demás variables. El éxito, nuevamente lo repito, consiste en obtener las mejores condiciones.

PREGUNTADO: Podría mencionar algunas de las variables involucradas en un procedimiento de obtención de cristales?

CONTESTÓ: Sí, escogencia de solventes, mezcla de solventes, proporciones de solventes en una mezcla, temperaturas de enfriamiento, velocidad de eliminación de un solvente, presión o condiciones de presión, condiciones de agitación, entre otras.

PREGUNTADO: Considera usted que las interacciones entre las variables previamente descritas, es decir el efecto que tiene una variable sobre otra, son previsibles cuando se obtiene una forma polimórfica por primera vez? **CONTESTÓ:** No,

precisamente porque no se conoce el comportamiento de esas variables es muy difícil predecir, en este caso el efecto de una variable sobre la otra.

PREGUNTADO: Según su opinión de experto, considera Usted que la obtención de una forma cristalina se puede considerar como un acto rutinario que no involucra ningún tipo de proceso creativo?

CONTESTÓ: No, la obtención de una nueva forma cristalina no se puede considerar como un acto rutinario, juega un papel importante la creatividad del investigador, es él quien tiene que establecer las mejores condiciones de esas variables para la obtención de esa nueva forma cristalina. Por lo tanto, para la obtención de diferentes formas cristalinas se requiere diferentes condiciones, las cuales son dadas o impuestas por el investigador.

PREGUNTADO: Cuando por primera vez uno obtiene una forma cristalina de un compuesto químico que adicionalmente presenta propiedades terapéuticas, considera Usted que existe algún tipo de aporte frente a lo existente en el estado de la técnica?

CONTESTÓ: Sí, al obtener por primera vez una forma cristalina de un compuesto que presente propiedades terapéuticas siempre hay un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica; por ejemplo si se conocen dos formas cristalinas previamente de un compuesto con propiedades terapéuticas y quiero obtener una tercera forma cristalina como he mencionado anteriormente debo establecer unas nuevas condiciones de las variables para la obtención de esta nueva forma cristalina, en otras palabras las tres formas cristalinas a que me refiero han sido logradas con diferentes condiciones y las condiciones para la obtención de esta nueva forma cristalina deben ser consideradas como un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica con respecto a ese compuesto en particular.

REF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARNER -
LAMBERT COMPANY.

PREGUNTADO: Para la siguiente pregunta me permito leer una parte de la Resolución 059 dictada por la Superintendencia de Industria y Comercio que obra a folio 48 del expediente: 'Es evidente que la configuración cristalina que adopte una sustancia depende únicamente de su propia naturaleza físico-química y termodinámica que dirigirá su respuesta frente al ambiente y posterior configuración cristalina por lo tanto, no resulta desacertado el referirlo como una condición natural del propio compuesto'. Comparte Usted la opinión de que la obtención de una forma cristalina se debe simplemente a que es la sustancia es la que decide si cristaliza o no, y que en ese sentido, la cristalización es simplemente una respuesta natural del mismo compuesto? **CONTESTÓ:** No, la cristalización de una nueva sustancia en el estado sólido no es una respuesta natural del mismo compuesto, la sustancia cristaliza como respuesta a las condiciones que le impone el investigador, es el investigador quien establece las mejores condiciones de las variables para generar un entorno de las moléculas hacia el cual ellas deben responder para llegar al estado sólido.

PREGUNTADO: De su experiencia en procesos de cristalización nos podría dar algún ejemplo? **CONTESTÓ:** Sí, hace aproximadamente un año he estado intentando cristalizar nuevas formas cristalinas de un compuesto tipo TIAZOLIDINONA el cual por su estructura conformacional, quiero decir de las TIAZOLIDINONAS, presentan actividad biológica antimicótico y otras veces antiinflamatoria, hasta el presente no he logrado obtener con éxito una nueva forma cristalina, con esto nuestro la dificultad para la obtención de la cristalización; hay otros pero creo que es el más apropiado.

PREGUNTADO: De su experiencia en el laboratorio, conoce Usted algún procedimiento que permita obtener una sustancia en el que la sustancia no se obtenga en respuesta directa a las condiciones que le son impuestas? **CONTESTÓ:** No, como he mencionado anteriormente una sustancia cristaliza en respuesta a las condiciones que le impone el investigador, bueno quiero resaltar precisamente la labor del investigador en este tipo de procesos, procesos de cristalización.

PREGUNTADO: De acuerdo con su respuesta anterior, podría afirmarse que la obtención de dichas sustancias involucra la actividad creadora del investigador? **CONTESTÓ:** Si, por supuesto es muy valiosa la actividad creadora del hombre o del investigador, reitero es quien con su experiencia establece las mejores condiciones para la cristalización de una nueva forma cristalina.

PREGUNTADO: Específicamente y con respecto al proceso de cristalización y a la obtención de las formas cristalinas, considera Usted que la intervención del investigador resulta relevante? **CONTESTÓ:** Sí, definitivamente la intervención del investigador es relevante en el proceso de cristalización de nuevas formas cristalinas.

PREGUNTADO: Considera que el hecho de que la estructura de una nueva forma cristalina polimórfica no pueda ser predicha a

REF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARNER -
LAMBERT COMPANY.

priori le resta todo mérito investigativo e inventivo a la obtención de dicha nueva forma cristalina? **CONTESTÓ:** No, el hecho de que no se pueda conocer a priori las características que llevan a la cristalización de una nueva molécula no resta mérito inventivo al proceso como tal, con respecto a estas condiciones no se tiene certeza de cuáles son las apropiadas para la cristalización de un material.

PREGUNTADO: Conoce Usted la sustancia química atorvastatina? **CONTESTÓ:** Sí, conozco la existencia de formas cristalinas de atorvastatina al igual conozco la solicitud de patente de la forma cristalina III de la atorvastatina.

PREGUNTADO: En su opinión de experto, considera Usted que se podría afirmar que la forma amorfa de la atorvastatina es igual a la forma cristalina III? **CONTESTÓ:** No, la forma amorfa de la atorvastatina contiene sus moléculas desordenadas al llegar al estado sólido por el contrario la forma cristalina contiene las moléculas de atorvastatina en forma ordenada al llegar al estado sólido o las contiene en forma ordenada en el estado sólido.

PREGUNTADO: Existe alguna técnica de análisis a partir de la cual sea posible observar esta diferencia en el ordenamiento molecular entre una forma cristalina y una forma amorfa? **CONTESTÓ:** Sí, la técnica apropiada para diferenciar entre una forma cristalina y una amorfa de un compuesto en particular se puede determinar mediante la técnica de difracción de Rayos-X, quiero aportar dos ejemplos que así lo demuestran. En la figura 1, tenemos un difractograma que corresponde a una muestra sólida cristalina en él se pueden diferenciar muy bien una serie de picos o reflexiones los cuales están ubicados en ciertas posiciones específicas sobre el eje de las abscisas (eje X) en donde marca un ángulo; al igual en el eje de las ordenadas (eje Y) tenemos diferentes alturas para esos picos. Cada vez que yo tome un difractograma de la misma muestra de una sola forma cristalina o de esa misma forma cristalina debo obtener un difractograma similar donde las posiciones y las alturas de los picos sean siempre las mismas, quiere decir que el difractograma de una sustancia sólida cristalina es la huella digital de esa forma cristalina en particular y su detección se puede hacer gracias a ello en una forma similar a como se procede en dactiloscopia. En la figura número 2 se representa el difractograma de una sustancia amorfa en ella a diferencia de la figura 1 se puede observar pocas bandas anchas lo cual nos está indicando el desorden de la molécula en el proceso de la llegada al estado sólido.

PREGUNTADO: Por favor indique qué entiende en su opinión por nueva composición de materia en el área de la cristalografía?

CONTESTÓ: Cristalográficamente hablando una nueva composición de materia se refiere a un nuevo ordenamiento de las moléculas de un compuesto particular al llegar a un estado sólido.

PREGUNTADO: De acuerdo con su opinión, se podría afirmar que la forma cristalina y la forma amorfa de una sustancia tienen el mismo ordenamiento molecular? **CONTESTÓ:** No, la forma amorfa de una sustancia cristalina posee sus moléculas desordenadas

255
172
172

14

REF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARNER -
LAMBERT COMPANY.

mientras que la forma cristalina del mismo compuesto en particular posee sus moléculas en forma ordenada.

PREGUNTADO: En vista de sus respuestas anteriores, es su experta opinión que la nueva forma cristalina III de atorvastatina puede ser considerada como una nueva composición de materia? **CONTESTÓ:** Sí, la nueva forma III de atorvastatina debe ser considerada como una nueva composición de materia porque las condiciones dadas a las variables que intervienen en el proceso de cristalización primero son diferentes para generar un ambiente diferente al de las otras formas cristalinas de la atorvastatina lo cual lleva a las moléculas a ordenarse en forma diferente a las otras formas de atorvastatina.

PREGUNTADO: Conoce Usted, o ha oído hablar, acerca del Doctor Stephen R. Byrn o su obra? **CONTESTÓ:** Sí, el profesor Stephen Byrn es un conocido investigador en el área del polimorfismo su obra a nivel de producción intelectual ha sido bastante numerosa, posee un buen número de artículos internacionales sobre el tema polimorfismo al igual que ha escrito un libro muy conocido en el área el cual se titula química del estado sólido de fármacos.

PREGUNTADO: Quisiera darle al testigo el expediente para que lea una parte de la declaración del Profesor Stephen Byrn que obra a folio 154 a 155. En el testimonio adjuntado como evidencia en la demanda presentada, el Dr. Byrn asegura que las formas cristalinas de atorvastatina y que las formas cristalinas en general de cualquier compuesto químico involucran la capacidad inventiva del hombre, y que en consecuencia, el mérito del investigador que obtiene una forma cristalina debe ser reconocido. Esta Usted de acuerdo con esta opinión? **CONTESTÓ:** Sí, estoy de acuerdo con la opinión del doctor Byrn. En el momento de cristalizar cualquier compuesto o llevar al estado sólido cualquiera de las formas de la atorvastatina, juega un papel importante la capacidad inventiva del investigador por tal razón, su trabajo debe ser considerado como meritorio. Como he mencionado anteriormente es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina las cuales no son predecibles, ni son conocidas, ni se tienen en una forma preestablecida.

PREGUNTADO: Es la obtención de una nueva forma cristalina de atorvastatina algo que puede ser considerado como obvio o fácilmente derivado del estado de la técnica? **CONTESTÓ:** No, no debe ser considerado como obvio ni derivado del estado de la técnica, como mencioné anteriormente al referirme a otras formas cristalinas de la atorvastatina el hecho de lograr con éxito establecer las condiciones para la obtención de la forma cristalina III debe ser considerada como un aporte al estado de la técnica en lo referente a la atorvastatina".

REF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARREN -
LANEY COMPANY.

De lo anteriormente expuesto, cabe argüir que lo expresado por la Administración en la contestación de la demanda se fundamentó en los contenidos de los exámenes de fondo y de los actos acusados como punto central para decidir que la solicitud de patente no reunía los requisitos plasmados en las normas comunitarias. En otras palabras, no debatió en lo más mínimo las pruebas aportadas por la actora, en especial el testimonio rendido por el experto en el área de la cristalografía y/o polimorfismo, como tampoco la declaración del Profesor Stephen Byrn y, menos aún, el aparte del libro Polymorphism in Molecular Crystals del doctor Joel Bernstein, donde hace referencia a la importancia industrial y comercial de los polimorfos.

Su silencio, incluive en los alegatos de conclusión, en donde se limitó a repetir los argumentos expuestos en la contestación, lleva a admitir que lo sostenido en dichas pruebas se ajusta a la realidad de que el invento cumple a cabalidad con los requisitos de las normas comunitarias.

En efecto, mientras que en la contestación de la demanda se expresa que "En relación con el caso de que trate este proceso, se debe precisar que la ausencia del requisito de nivel inventivo determinó la negativa de concesión de la patente en la medida en

258 175
175
RNF: Expediente núm. 00256. ACTORA: WARNER -
LAMBERT COMPANY.

que éste no se probó durante el trámite administrativo.", el testimonio del doctor JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ y la declaración del Profesor Stephen Byrn, coinciden en que "En el momento de cristalizar cualquier compuesto o llevar al estado sólido cualquiera de las formas de la atorvastatina, juega un papel importante la capacidad inventiva del investigador por tal razón, su trabajo debe ser considerado como meritorio. Como he mencionado anteriormente es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina las cuales no son predecibles, ni son conocidas, ni se tienen en una forma preestablecida". Argumentación, que se reitera, no fue controvertida por la Administración.

Tampoco la Entidad demandada debatió la respuesta negativa del testigo, respecto a si la obtención de una nueva forma cristalina de atorvastatina, puede ser considerada como obvia o derivada del estado de la técnica.

En igual forma, las pruebas desvirtúan lo indicado en la contestación de la demanda, referente a que "La forma cristalina que se pretende proteger en la presente solicitud no corresponde a una nueva composición de materia, sino simplemente a una forma cristalina, es decir, a un ordenamiento o configuración tridimensional en el estado sólido de una molécula

17