

Bogotá D.C., Marzo 17 de 2011.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-074815- -00010-0000

Fecha: 2011-03-17 11:11:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASC  
Tra. 2 PATENTES Eve: 1 REGDEPOSITO  
Act. 523 RESPUESTA Folios: 5

Señor Jefe

**JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ**

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

**Referencia:** Contestación a requerimiento hecho mediante  
Oficio No. 16435

**Radicado No.:** 2006 – 074815

**Patente de Invención:** NUEVA FORMA CRISTALINA Y DE  
LA AGOMELATINA, SU PROCEDIMIENTO DE  
PREPARACION Y LAS COMPOSICIONES  
FARMACEUTICAS QUE LAS CONTIENEN.

**MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**, domiciliada en ésta ciudad, identificada con  
cédula de ciudadanía No. 51.819.220 de Bogotá portadora de la tarjeta profesional  
No. 54.845 del C.S. de la J., en mi calidad de apoderada de la sociedad **LES  
LABORATOIRES SERVIER**, por medio del presente escrito y estando dentro del  
término legal, me dirijo a Usted con el debido respeto para dar respuesta al  
requerimiento de la referencia.

#### **1. DEL REQUISITO DE NIVEL INVENTIVO:**

Encontramos que mediante el requerimiento que aquí se contesta, esta Entidad  
cuestiona el nivel inventivo de la presente invención, como requisito *sine qua non*  
para obtener el privilegio de una patente, teniendo como base los documentos en  
el estado de la técnica que se citan a continuación:

| No. | DOCUMENTO      | TITULO                                                                                                          | FECHA DE<br>PUBLICAION |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| D1  | EP 0447285     | Naphthalene derivatives, procedure for their<br>preparation and pharmaceutical compositions<br>containing them. | 18/09/1991             |
| D2  | Bibliografía 1 | Preformulación, Propiedades físicas,<br>Poliformismo.                                                           | 1985                   |

Así las cosas, antes de entrar a explicar las razones por las cuales consideramos que las objeciones del Examinador carecen de sustento, procederemos a hacer unas breves menciones sobre el requisito de nivel inventivo que aquí se discute.

Como es de su conocimiento, para el tema de patentes que nos ocupa se entiende que está presente el nivel inventivo cuando la invención ha implicado un salto cualitativo en relación con la técnica existente, es decir, que no se ha derivado de manera evidente del estado de la técnica, ni resulta obvia para una persona entendida o versada en la materia.

Ahora bien, aunque la ley no define expresamente que se entiende por "obvio" y por "evidente", podemos establecer que lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo *"que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad"*, mientras que lo evidente consiste en la *"certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda"*<sup>1</sup>. De forma que en términos del Tribunal Andino de Justicia *"(...) algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio."*<sup>2</sup>

De acuerdo a lo anterior, concluimos que una invención goza de nivel inventivo cuando para un experto medio en el asunto que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de acuerdo con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado.

Po su parte, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha manifestado lo siguiente:

*"Con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotar al examinador técnico de un elemento que le permita afirmar o no si a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos que existían en ese momento dentro del estado de la técnica... En este punto conviene advertir que uno es el examen que realiza el técnico medio respecto de la novedad y otro el que se efectúa con respecto al nivel inventivo; si bien en uno y otro se utiliza como parámetro de referencia el 'estado de la técnica', en el primero, se coteja la invención con las 'anterioridades' existentes dentro de*

<sup>1</sup> DICCIONARIO DE LA LENGUA ESPAÑOLA. Vigésima Segunda Edición. ESPASA. Madrid – España. 2001. "DEFINICIONES DE EVIDENTE, EVIDENCIA Y OBVIO". Tomos 5 y 7. Págs. 686 y 1089.

<sup>2</sup> Proceso N° 192-IP-05. Doc. Cit. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

*aquella, cada uno (sic) por separado, mientras que en el segundo (nivel inventivo) se exige que el técnico medio que realiza el examen debe partir del conocimiento general que él tiene sobre el estado de la técnica y realizar el cotejo comparativo con su apreciación de conjunto, determinando si con tales conocimientos técnicos existentes ha podido o no producirse tal invención".*<sup>3</sup>

Teniendo en cuenta lo anterior, procederemos a explicar porque no es cierto como erróneamente lo manifiesta el Examinador, que los documentos en el estado de la técnica previamente citados, afectan el requisito de nivel inventivo de la presente solicitud.

El Examinador sostiene que la obtención de una nueva forma cristalina es parte de un trabajo rutinario realizado por una persona versada en la materia, sin embargo, como ya lo habíamos mencionado previamente estamos en desacuerdo con este punto de vista, que consideramos un razonamiento *a posteriori*; aún si en la literatura se divulgan ejemplos de polimorfismo, el polimorfismo no es una propiedad inherente de todas las moléculas.

Ya habíamos citado en ejemplo de sacarosa que se cristaliza en un único sistema cristalino. Lo que es importante entender es que aún no existe un método para predecir los polimorfos de un compuesto sólido con una certeza significativa, la búsqueda de los polimorfos es en buena parte un ejercicio empírico. El descubrimiento de una nueva forma cristalina no es una tarea fácil para reportar a través de la aplicación del método analítico común: La obtención de una nueva forma polimórfica cristalina bien definida y perfectamente reproducible depende de numerosos criterios o condiciones, y todas esas condiciones no son fácilmente deducibles del arte previo ni del conocimiento usual de un hombre versado en la materia **sin la necesidad de excesivas experimentaciones**.

La(s) específica(s) red(es) cristalinas y el número de redes de polimorfo no son predecibles. Aún si uno pudiera predecir que los polimorfos existen, no hay una enseñanza general o sugerencia en el arte que permita predecir cómo hacer un polimorfo en particular. Ninguna enseñanza o sugerencia existen en el arte para identificar y apreciar las propiedades y características de un polimorfo en particular antes de que éste sea identificado.

---

<sup>3</sup> Proceso N° 12-IP-98. Doc. Cit. TRIBUNAL DE JUSTICIA DE LA COMUNIDAD ANDINA.

Deseamos subrayar que esta nueva forma cristalina se obtuvo años después de la publicación de EP0447285, lo cual refleja el hecho de que el descubrimiento de una nueva forma no es un trabajo de laboratorio trivial y evidente.

Así mismo, ya habíamos proporcionado los resultados relacionados con la específica área de la superficie, que es mucho mayor en la presente invención. El Examinador dice que partículas más pequeñas aceleran la disolución, con lo cual no estamos de acuerdo, pero los resultados proporcionados no se relacionaban con el tamaño de las partículas del principio activo. Los resultados que se proporcionaron se referían a la específica área de la superficie de los cristales, que reflejan la propiedad intrínseca de los cristales y no sólo el tamaño de una partícula del principio activo que es trasladable a todas las diferentes formas cristalinas. La específica área de la superficie es una huella de la forma cristalina particular y las propiedades adjuntas son también parte de esta forma.

Adicionalmente deseo agregar que mi mandante también ha realizado ensayos de disolución, y establecido un estudio comparativo de la rata de disolución de la presente forma cristalina V y la forma cristalina divulgada en el arte previo para demostrar la superioridad de la nueva forma V: La determinación de la disolución experimental se realizó en un analizador  $\mu$ DISS de  $\rho$ ION. Se pusieron 10 miligramos de cada forma cristalina en una vasija que contenía 20 ml de HCl 0.01N. La rata de revolución se fijó en 350 rpm.

La cuantificación se realizó con una curva de calibración en un rango de 0 a 250  $\mu$ g/ml usando el segundo derivado del espectro UV entre 336 nm y 358 nm. Se realizaron al menos cuatro repeticiones de cada forma cristalina. La rata de disolución se midió durante el primer minuto del experimento.

Los datos recogidos durante el primer minuto del experimento se reportan a continuación. Puesto que las soluciones no se estabilizaron completamente en los primeros puntos de recolección (concentraciones negativas), el cálculo de la rata de disolución de cada polimorfo se ha hecho entre el minuto 0.25 y el minuto 1.00. Una imagen de datos corregidos (datos de compensación) ha sido insertada para tener en cuenta la inestabilidad de las soluciones al comienzo del experimento.

| TIEMPO MEDIO<br>(min)                   | MEDIA ARTE PREVIO DE<br>FORMA CRISTALINA (µg/ml) | MEDIA DE FORMA CRISTALINA V<br>(µg/ml) |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 0.0167                                  | 0.00                                             | 0.00                                   |
| 0.1                                     | 5.01                                             | 3.18                                   |
| 0.1833                                  | 10.85                                            | 6.42                                   |
| 0.2667                                  | 16.05                                            | 9.23                                   |
| 0.35                                    | 21.15                                            | 26.04                                  |
| 0.4333                                  | 26.93                                            | 30.50                                  |
| 0.5167                                  | 30.71                                            | 46.17                                  |
| 0.6                                     | 46.05                                            | 61.17                                  |
| 0.6833                                  | 51.98                                            | 67.73                                  |
| 0.7667                                  | 59.70                                            | 73.51                                  |
| 0.85                                    | 65.00                                            | 78.84                                  |
| 0.9333                                  | 70.15                                            | 84.10                                  |
| 1.0167                                  | 75.06                                            | 88.97                                  |
| 1.1                                     | 79.94                                            | 93.71                                  |
| Rata de Disolución<br>media (µg/ml/min) | 78.69                                            | 106.32                                 |

Los resultados observados confirman el efecto superior esperado de la nueva forma cristalina V en comparación con la divulgada en el arte previo. Este efecto no era predecible ni sugerido por el arte previo.

Por todo lo anterior, consideramos que la altura inventiva de la presente invención no puede continuar siendo rechazada, en vista de estos resultados.

**2. ADECUACION DE LAS REIVINDICACIONES:**

En relación con las recomendaciones manifestadas por esta División en el punto 3.1. del Requerimiento que estamos contestando, solicitamos que se conceda el privilegio de patente sin tener en cuenta las reivindicaciones de uso enunciadas en las reivindicaciones 4-5.

En este orden de ideas, damos por contestado el requerimiento.

De Usted,

  
**MARIA VICTORIA LIEBBE LOZANO**  
C.C. No. 51.819.220 de Bogotá  
T.P. No. 54.845 del C.S. de la J.