

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72
BOGOTÁ 8, COL/

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Señora Directora
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comerc
E. S. D.



No. 06-019918-A-00002-0000

Fecha: 2010-12-06 16:23:49 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 7

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06019918 A
Asunto : Solicitud de Patente para: "METANOSULFONATO DEL
ESTER ETILICO DEL ACIDO 3-[(2- { [4- -
(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENIL
AMINO] -METIL}-1-METIL- -1H-BENCIMIDAZOL -
5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO"
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud: Febrero 28 de 2006.

1. Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, mayor de edad, domiciliada en Bogotá, D.C., identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 11682 notificado por fijación en lista del 10 de septiembre de 2010.

2. Mediante el Oficio No. 11682 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la siguiente manera:

3. Nivel inventivo.

Su Despacho concluye que el nivel inventivo de la presente solicitud de patente se ve afectado por los documentos WO 03/007984(D1) y "Journal of Pharmaceutical Sciences" (D2). Su Despacho enuncia:

- Los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de D1, en que se encuentra presente en la sal metanosulfonato (mesilato).
- El hecho de incluir la sal metanosulfonato en el compuesto que se daba a conocer en D1, causaría que los compuestos posean

mayor estabilidad y una alta eficacia farmacológica, sin embargo no se evidencia dicho efecto técnico.

- La reivindicación es obvia, porque el Experto en la Materia enfrentado al problema de obtener sales alternativas como la sal metanosulfonato del compuesto de formula I utilizaría el anión mesilato que se revela en D2, dentro de los compuestos que se enseñan en D1, logrando de esta forma la sal de metanosulfonato del compuesto de formula I objeto de esta solicitud y revelando más de un polímorfo dentro del trabajo rutinario del experto medio en la materia.

Con respecto a lo señalado por su Despacho, mi representada desea señalar lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica".

De lo anterior, es claro que para determinar si una invención es inventiva o no, el examinador debe determinar si la misma se deriva de manera obvia a partir del estado de la técnica.

El estado de la técnica es el conjunto de conocimientos técnicos dentro del campo de la invención que hayan sido publicados por cualquier medio, antes de la fecha de solicitud de la invención o de la prioridad reivindicada. A pesar de que esta búsqueda de anterioridades se realiza a posteriori, es decir, tomando como punto de partida la invención y la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, al realizar la evaluación de nivel inventivo el examinador debe ponerse en el lugar del inventor al momento de realizar la invención junto con los conocimientos técnicos existentes al momento de la solicitud con el fin de entender el esfuerzo y análisis que dicho inventor requirió para resolver el problema técnico planteado. Lo anterior, por cuanto si la invención es analizada con los avances tecnológicos hoy conocidos y adicionalmente se toma como punto de partida la forma como efectivamente se solucionó el problema técnico, la invención en todos los casos le resultará obvia y evidente.

De otro lado, se debe tener en cuenta el alcance de las palabras obvio y evidente, y cómo estas deben ser tenidas en cuenta al momento que el técnico medio hace el examen de nivel inventivo.

Según la jurisprudencia del Tribunal, es obvio "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"". ¹

Por otro lado, el Tribunal define aquello que es evidente como "la certeza clara y manifiesta de lo que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". ²

Así entonces, es posible concluir que para ser pertinentes en la evaluación de nivel inventivo de la presente invención, los documentos citados deberían revelar sugerencias y enseñanzas claras para el técnico en la materia que lo lleven a obtenerla. Para este fin, el Señor Examinador debe examinar si, de conformidad con dichos documentos (el estado de la técnica más próximo), una persona versada en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados obtenidos por dicha invención.

En tal sentido consideramos oportuna la cita del tratadista GOMEZ SEGADE, mencionada por el Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena en la sentencia proferida, dentro del Proceso No. 26-IP-99, el 23 de julio de 1999:

"Tal y como lo establece GOMEZ SEGADE (obra citada) el inventor debe reunir los méritos que le permitan atribuirse una patente, sólo si la invención fruto de su investigación y desarrollo creativo constituyen "un salto cualitativo en la elaboración de la regla técnica", actividad intelectual mínima que le permitirá que su invención no sea evidente (no obvia) del estado de la técnica."

Teniendo en cuenta el anterior, podemos concluir que una invención no se considera obvia u evidente y por tanto cumple con el requisito de nivel inventivo cuando la misma haya resultado a través de estudio y experimentación (investigación) y constituya un adelanto tecnológico, materializado en un resultado inesperado (mejorado) y además no evidente para alguien del oficio.

Ahora bien, con el fin de demostrar que los argumentos esgrimidos por el Señor Examinador no resultan de recibo en el presente caso, toda vez que sus conclusiones no son adecuadas frente a la metodología que debe adelantarse para determinar el nivel inventivo de una solicitud de patente y la sal de metanosulfonato 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo no se deriva de manera obvia u evidente a partir de los documentos D1-D2

¹ Proceso No. 192-IP-2005. Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina.

² Ibidem.

citados por su Despacho, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

3.1 El problema planteado en la presente solicitud, es la necesidad de proporcionar una nueva forma cristalina del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico (Compuesto I) termodinámicamente estable que pueda ser empleada como medicamento y presente ventajas con respecto a las formas cristalinas conocidas (i.e. elevada eficacia farmacológica). Este problema es el que solucionó la presente invención toda vez que la forma cristalina de la sal de metanosulfonato del compuesto de fórmula (I) acá reivindicada presenta los efectos deseados y por tanto representa un avance significativo sobre el estado de la técnica.

Ahora bien, de acuerdo con el Señor Examinador, debido a que D1 divulga el compuesto 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino] propionato de etilo (compuesto de fórmula I) y D2 enseña de forma general la formación de sales farmacéuticamente aceptables de ingredientes activos farmacéuticos con el fin de prolongar la liberación del fármaco y eliminar propiedades indeseables, la presente invención se deriva de manera obvia a partir del estado del arte.

A este respecto, mi representada desea poner de presente que la solicitud se refiere a un Metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-benci-midazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico. Sin embargo, el documento D1 no enseña ni sugiere que una sal estable de metanosulfonato de dicho compuesto podría existir. Adicionalmente, si bien es cierto que a partir del estado de la técnica se conoce que algunas sales de compuestos específicos tienen varias formas cristalinas y pueden mejorar las propiedades de liberación del fármaco, es importante resaltar que no se había divulgado con anterioridad a la presente solicitud que el compuesto 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino] propionato de etilo (compuesto de fórmula I) podía formar una sal de metanosulfonato y mucho menos que una sal de metanosulfonato con un punto de fusión de $T_{p.f.} = 120 \pm 5^{\circ}\text{C}$ resultaría en una forma cristalina estable con propiedades farmacológicas mejoradas.

De otro lado, vale la pena resaltar que D1 se refiere a un método para la preparación de la **base libre del compuesto** 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo. Sin embargo, el metanosulfonato o sal de mesilato de acuerdo con la presente invención muestra propiedades superiores inesperadas en comparación con la base libre divulgada en D1. En efecto, la solubilidad de la sal de mesilato revelada en la presente solicitud en

agua es de 1.8mg/ml, mientras que la solubilidad de la base libre del compuesto 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino] propionato de etilo (compuesto BIBR1048) revelado en D1 es de tan solo 0.003mg/ml. A este respecto, se aclara a su Despacho que debido a la significativa mayor solubilidad de la sal de mesilato acá reivindicada una mayor biodisponibilidad (característica farmacológica importante) puede ser esperada.

Adicionalmente, en el estado del arte no hay ninguna indicación con respecto a que con la sal de mesilato del compuesto 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo se podría lograr un incremento en la solubilidad tan significativa. Incluso teniendo en cuenta que las sales generalmente son más solubles que el compuesto libre, vale la pena resaltar que la sal de mesilato presenta una mayor solubilidad en comparación con otras sales convencionales como malato, etanosulfonato, tartrato, etc. tal como se puede observar en la tabla que se muestra a continuación, la cual resume los resultados obtenidos para las distintas sales que fueron probadas.

Tabla 1. Solubilidad de las sales de BIBR 1048 en agua.

Sal de BIBR 1048	Solubilidad en agua (mg/ml)
Base libre	0.003
Metanosulfonato	3.1
etanosulfonato	1.9
etanodisulfonato	0.8
besilato	0.3
Tosilato	0.7
Citrato	1.2
Glicolato	1.0
Maleato	1.7
Malato	0.5
Malonato	1.4
Succinato	0.2
Salicilato	0.3
Sacarinato	0.6
tartrato	0.9

Por lo tanto, una persona versada en la materia probablemente esperaría que el metanosulfonato mostrara también el mismo grado de mejora de solubilidad en el agua que las otras sales convencionales y se debe reconocer el efecto inesperado del metanosulfonato porque tal efecto superior está más allá de lo que podría esperar una persona experta con absoluta certeza en el campo al cual pertenece la presente invención o conocimiento técnico común. En otras palabras, una persona experta en la técnica no habría ensayado los compuestos de la presente solicitud buscando mayores valores tenido el conocimiento de que solo

era posible obtener valores entre el 0.2 y 1.9 mg/ml. De esta manera, la presente solicitud no es obvia a partir del estado de la técnica.

Adicionalmente, deseamos poner de presente que en la elección de un compuesto determinado que pueda ser empleado como medicamento, es de notable importancia obtener una modificación cristalina uniforme para que esté garantizada una biodisponibilidad fiable y adicionalmente la solubilidad del principio activo en disolventes fisiológicamente tolerables. La forma cristalina del metanosulfonato conforme a la presente invención se caracteriza por una buena cristalinidad y una escasa tendencia a volverse amorfo al molerlo y prensarlo. Además, no es higroscópico y es altamente soluble en medios acuosos, fisiológicamente tolerables.

Así entonces, debido a que el problema técnico planteado en la presente solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener nuevas formas cristalinas del metanosulfonato del ester etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino] - propiónico termodinámicamente estables que puedan ser empleado como medicamento y presente ventajas con respecto a las formas cristalinas conocidas, D1 y D2 no pueden ser considerados anterioridades válidas al momento de evaluar el nivel inventivo de la presente solicitud de patente toda vez que no resuelven dicho problema técnico y es difícil imaginar obtener la forma cristalina acá reivindicada y/o predecir las propiedades de la misma a partir de dichos documentos donde no se enseña ni sugiere que la sal de metanosulfonato del compuesto de formula (I) y/o las propiedades físicas y/o las ventajas que podría tener la misma.

Teniendo en cuenta lo anterior, se considera que la individualización de la sal de metanosulfonato del compuesto 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo solamente resulta posible si se efectúa un análisis retrospectivo de la presente invención, esto es, partiendo de la solución dada al problema técnico que la misma pretendía resolver. Lo anterior, por cuanto se reitera que no existe enseñanza o sugerencia alguna en D1 o D2 que permita concluir que específicamente con la sal de metanosulfonato se obtendrían solubilidades mejoradas en comparación con otros tipos de sales conocidos en el estado del arte (i.e. reveladas en D2). Sin embargo, este tipo de análisis se encuentra proscrito por nuestra legislación.

3.2 En adición a lo anterior, es relevante poner de presente que obtener formulaciones farmacéuticas que contengan ingredientes activos con características de estabilidad mejorada representa un avance significativo sobre el estado de la técnica, toda vez que si bien pueden llegar eventualmente a existir formas cristalinas de cualquier compuesto, esto no quiere decir que el desarrollo de uno en particular (con unas características favorables específicas) sea una tarea

CAVELIER

ABOGADOS

rutinaria. Por el contrario, es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina, en este caso particular la forma cristalina del Metanosulfonato 3-[(2- {[4- (hexiloxi carbonil amino-imino-metil) -fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol - 5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo, la cual **no era predecible ni conocida con anterioridad**. De modo que, se requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener por primera vez dicha forma cristalina, que además debe satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como compuesto activo en un medicamento.

4. Visto lo anterior, atentamente solicito a ese Despacho tener en cuenta los argumentos arriba mencionados, de tal forma que al efectuar un examen de patentabilidad riguroso y de conformidad con las disposiciones del Manual para el Examen de Solicitudes de patente, se advierta el nivel inventivo de la materia reivindicada en la presente solicitud.

Señor Superintendente,


LUZ CLEMENCIA DE PAÉZ
C.C. N° 35.456.344
T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-137-4

 MGM\MGM\ID-183305\WPCL9255
No. M-2010-183305\MGM