

# OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte  
Juan G. Moure

Alexander Agudelo  
Carlos A. Parra  
Gina Arias  
Juan Felipe Acosta  
Andrés Rincón  
Mónica Guevara  
Andres Alvarado  
Ella Ponce  
Liliana Galindo  
María Clara Calderón  
Mauricio Ávila  
Laura Escobar

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-011420- -00008-0000

Fecha: 2012-09-24 16:46:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

Re: Expediente N°. 11-011.420

Solicitud de Patente de Invención titulada: "TRATAMIENTO PARA DIABETES  
EN PACIENTES INAPROPIADOS PARA TERAPIA CON METFORMINA"

Solicitante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Nuestra Ref: P2011/000001

## RESPUESTA A LA OPOSICIÓN NOTIFICADA MEDIANTE OFICIO No 04839

### POR FIJACIÓN EN LISTA No. 161 DE FECHA 28 DE MARZO DE 2012

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 43 de la Decisión 486, ante la oposición interpuesta por la doctora Eliana Isaura Moreno Bohórquez, actuando como apoderada de la sociedad PROCAPS S.A.

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar esta solicitud.

Así entonces, el nuevo Capítulo Reivindicatorio Modificado contiene los siguientes cambios:

- en las Reivindicaciones originales 1 y 24 se especifica que el inhibidor DPP-4 es preferiblemente el compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, de acuerdo con el Capítulo Descriptivo, página 10, líneas 11 y 12;
- se eliminan las antiguas Reivindicaciones 7 y 9;

- en las nuevas Reivindicaciones 7, 16- 20 (antiguas Reivindicaciones 8 y 18-22), se adicionó la frase “para el propósito”;
- en la nueva Reivindicación 8 (antigua Reivindicación 10), se adicionó la frase “en el medicamento”;
- se introducen las nuevas Reivindicaciones 21 y 22, que reclaman un inhibidor DPP-4, preferiblemente la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)xantina, para administración oral y uso en el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas o diabetes tipo 2 en pacientes en los que la terapia con metformina es inapropiada o que tienen algún tipo de enfermedad renal;
- se introduce la nueva Reivindicación 28, que reclama un inhibidor DPP-4, preferiblemente la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)xantina, para preparar un medicamento para administración oral y para el uso en el tratamiento de diabetes tipo 2 en pacientes con insuficiencia renal.

2. a- El Opositor argumenta que el documento WO2007/149797 (D1) afecta la novedad y el nivel inventivo de la presente solicitud. El Opositor indica que D1 divulga métodos para prevenir, retardar la progresión o reducir, los trastornos gastrointestinales o efectos secundarios gastrointestinales inducidos por la metformina, que comprende administrar una combinación que comprende metformina y un inhibidor DPP-IV (vildagliptina o saxagliptina).

b- En relación con el arte previo citado por el Opositor, es importante recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.<sup>1</sup> Asimismo, el Tribunal Andino de Justicia ha determinado que para establecer una objeción de novedad válida, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente completa para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.<sup>2</sup> En el presente caso, D1 conduce al uso de ingredientes completamente diferentes a los usados en la presente invención, como son combinaciones de metformina con un inhibidor DPP-4, y por lo tanto, es claro que dichos documentos no pueden afectar la novedad de la presente solicitud.

De la misma forma, y en cuanto al nivel inventivo de la presente invención, es importante recordar que la evaluación del nivel inventivo debe centrarse únicamente en la cuestión de si para la persona medianamente versada en la técnica, la materia reivindicada habría podido

<sup>1</sup> Manual Andino de Patentes (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

<sup>2</sup> Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

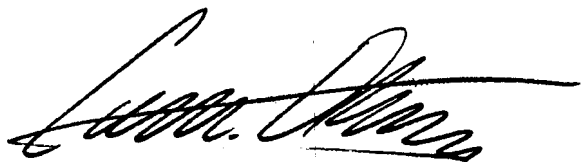
3

derivarse de manera obvia a partir del arte previo y sin necesidad de investigación adicional alguna. En el presente caso, una persona medianamente versada en la materia, siguiendo las enseñanzas de D1, habría encontrado apenas motivación para investigar en el tema de los inhibidores de DPP-4, más no de desarrollar específicamente el objeto de la invención aquí reivindicada, que contienen un inhibidor DPP-4, preferiblemente la 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)xantina, y que son útiles para el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas en pacientes en los que el tratamiento con metformina no es apropiado debido a intolerancia o contraindicación. Es más, una persona medianamente versada en la materia a lo sumo encontraría en D1 una invitación a emplear herramientas conocidas en la técnica para investigar en el campo de la diabetes mellitus tipo 2.

Adicionalmente, me permito señalar que el análisis del nivel inventivo no puede basarse en si la invención era posible de alcanzar, ya que claramente era posible, pues las composiciones de la invención de hecho existen. Aplicar un estándar de "posibilidad de alcanzar", haría que ninguna invención fuera susceptible de patentarse, haciendo inviable el sistema de patentes. Del mismo modo, el análisis de patentabilidad no puede implicar la cuestión de si las técnicas de investigación aplicadas son comunes u obvias, sino más bien si el objeto específicamente reclamado podría haber sido evidentemente derivado del arte previo (sin necesidad de investigación adicional alguna).

3. Por todo lo anterior, considero que las observaciones presentadas por el Opositor han sido superadas y solicito respetuosamente se proceda con el examen de fondo de la presente invención.

Atentamente,



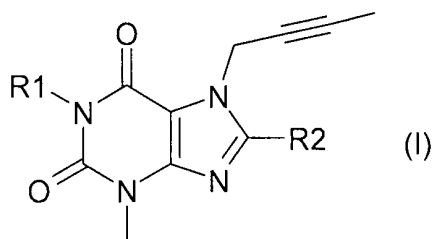
CARLOS R. OLARTE  
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá  
T.P. 74.295

Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado

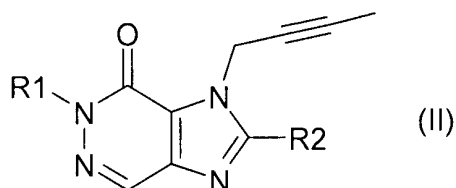
A

**CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO**  
**(Modificaciones Voluntarias)**

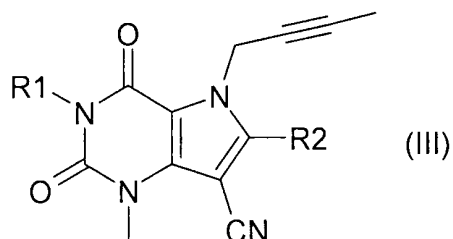
1. Un inhibidor de DPP-4, que es preferiblemente 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para preparar el medicamento para administración oral para tratar y/o prevenir enfermedades metabólicas en pacientes para los que la terapia con metformina es inapropiada debido a intolerabilidad o contraindicación frente a metformina.
2. El inhibidor de DPP-4 según la Reivindicación 1 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas en pacientes inelégibles para terapia con metformina debido a intolerabilidad o contraindicación frente a metformina.
3. El inhibidor de DPP-4 según la Reivindicación 1 para el tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas en pacientes necesitados de una terapia con metformina de dosis reducida debido a tolerabilidad reducida, intolerabilidad o contraindicación frente a metformina.
4. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con al menos una de las contraindicaciones seleccionadas de:
  - enfermedad renal, deficiencia renal o disfunción renal;
  - deshidratación;
  - insuficiencia cardíaca congestiva inestable o aguda;
  - acidosis metabólica aguda o crónica; y
  - intolerancia a la galactosa hereditaria.
5. El inhibidor de DPP-4 según la Reivindicación 4 para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con enfermedad renal, deficiencia renal o disfunción renal.
6. El inhibidor de DPP-4 para el propósito según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, que es:
  - en una primera realización (realización A),
  - de Fórmula (I)



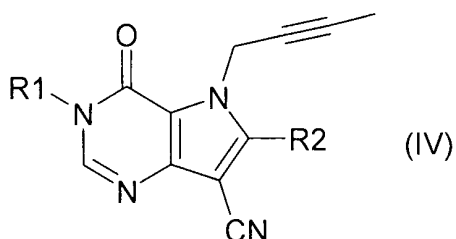
o de Fórmula (II)



o de Fórmula (III)



o de Fórmula (IV)



en las que **R1** designa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metilquinazolin-2-il)metilo, 2-cianobencilo, (3-cianoquinolin-2-il)metilo, (3-cianopiridin-2-il)metilo, (4-metilpirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetilpirimidin-2-il)metilo y **R2** designa 3-(*R*)-aminopiperidin-1-ilo, (2-amino-2-metilpropil)metilamino o (2-(*S*)-aminopropil)metilamino, o su sal farmacéuticamente aceptable;

o en una segunda realización (realización **B**), se selecciona del grupo consistente en sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, (2*S*)-1-{[2-(5-metil-2-feniloxazol-4-il)etilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo;

(2*S*)-1-{[1,1-dimetil-3-(4-piridin-3-ilimidazol-1-il)propilamino]acetil}pirrolidin-2-carbonitrilo;

(*S*)-1-((2*S*,3*S*,11*bS*)-2-amino-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11*b*-hexahidro-2*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-3-il)-4-fluorometilpirrolidin-2-ona;

(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-((2*S*,4*S*)-4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)pirrolidin-2-il)metanona;

(1-((3*S*,4*S*)-4-amino-1-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-1,3,5-triazin-2-il)pirrolidin-3-il)-5,5-difluoropiperidin-2-ona;  
(2*S*,4*S*)-1-{2-[(3*S*,1*R*)-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)ciclopentilamino]acetil}-4-fluoropirrolidin-2-carbonitrilo; y  
(*R*)-2-[6-(3-aminopiperidin-1-il)-3-metil-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2*H*-pirimidin-1-ilmetil]-4-fluorobenzonitrilo;  
bis-dimetilamida del ácido 5-{(S)-2-[2-((S)-2-ciano-pirrolidin-1-il)-2-oxoetilamino]-propil}-5-(1*H*-tetrazol-5-il)-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*a,d*]ciclohepteno-2,8-dicarboxílico;  
3-{(2*S*,4*S*)-4-[4-(3-metil-1-fenil-1*H*-pirazol-5-il)piperazin-1-il]pirrolidin-2-ilcarbonil}tiazolidina;  
ácido [(2*R*)-1-{[(3*R*)-pirrolidin-3-ilamino]acetil}pirrolidin-2-il]borónico,  
(2*S*,4*S*)-1-[2-[(4-ctoxicarbonilbiciclo[2.2.2]oct-1-il)amino]acetil]-4-fluoropirrolidina-2-carbonitrilo;  
2-({6-[(3*R*)-3-amino-3-metilpiperidin-1-il]-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-5*H*-pirrolo[3,2-*d*]pirimidin-5-il}metil)-4-fluorobenzonitrilo, y  
6-[(3*R*)-3-amino-piperidin-1-il]-5-(2-cloro-5-fluoro-bencil)-1,3-dimetil-1,5-dihidro-pirrolo[3,2-*d*]pirimidina-2,4-diona;  
o su sal farmacéuticamente aceptable.

7. El inhibidor de DPP-4 para el propósito según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en el que dicho inhibidor de DPP-4 es 1-[(4-metilquinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(*R*)-aminopiperidin-1-il)xantina.

8. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con enfermedad renal, deficiencia renal o disfunción renal, en el que dicho inhibidor de DPP-4 en el medicamento se usa para dichos pacientes a la misma dosis que para pacientes con función renal normal.

9. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho inhibidor de DPP-4 y su(s) metabolito(s) principal(es) tienen una ventana terapéutica relativamente amplia y/o se eliminan principalmente por metabolismo hepático o excreción biliar.

10. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho inhibidor de DPP-4 se excreta en su mayor parte por el hígado.

11. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en donde

para dicho inhibidor de DPP-4 la excreción por el riñón representa una ruta de eliminación minoritaria.

12. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11, en el que dicho inhibidor de DPP-4 se excreta principalmente intacto.

13. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 12, en donde para dicho inhibidor de DPP-4 la eliminación por el metabolismo representa una ruta de eliminación minoritaria.

14. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 13, en el que dicho inhibidor de DPP-4 tiene una seguridad/tolerabilidad similar al placebo y/o se elimina principalmente en forma del fármaco original por el hígado.

15. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 14, en el que el metabolito principal de dicho inhibidor de DPP-4 es farmacológicamente inactivo o tiene una ventana terapéutica relativamente amplia.

16. El inhibidor de DPP-4 para el propósito según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 15, el cual es utilizado en pacientes con deficiencia renal suave, moderada o grave o enfermedad renal de fase terminal.

17. El inhibidor de DPP-4 para el propósito según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 16, el cual es utilizado en combinación con una o más sustancias activas adicionales, seleccionadas de antidiabéticos, sustancias activas que reducen el nivel de azúcar en sangre, sustancias activas que reducen el nivel de lípidos en la sangre, sustancias activas que elevan el nivel de HDL en la sangre, sustancias activas que reducen la presión sanguínea, sustancias activas que están indicadas en el tratamiento de la aterosclerosis y sustancias activas que están indicadas en el tratamiento de la obesidad.

18. El inhibidor de DPP-4 para el propósito según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 17, el cual es utilizado en combinación con una o más sustancias activas adicionales, seleccionadas de sulfonilureas, tiazolidindionas, glinidas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, GLP-1 y análogos de GLP-1 e insulina y análogos de insulina.

19. El inhibidor de DPP-4 para el propósito según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 18, el cual es utilizado en combinación con una o más sustancias activas adicionales, seleccionadas de repaglinida, pioglitazona e insulina y análogos de insulina.

20. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 19, el cual es utilizado en combinación con pioglitazona.

21. Un inhibidor de DPP-4 que es preferiblemente 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, para administración oral para el tratamiento y/o prevención de enfermedades metabólicas en pacientes para los cuales la terapia con metformina es inapropiado debido a intolerancia o contraindicación de metformina, dicho inhibidor DPP-4 es el cual es utilizado en combinación con uno o más sustancias activas seleccionados entre sulfonilureas, tiazolidinedionas, glinidas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, análogos de GLP-1 y GLP-2 y análogos de insulina.

22. Un inhibidor DPP-4, que es preferiblemente 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, el cual es utilizado en el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con enfermedad renal, insuficiencia renal, o disfunción renal, dicho inhibidor DPP-4 es el cual es utilizado en combinación con uno o más sustancias activas seleccionados entre repaginida, pioglitazona e insulina, y análogos de insulina.

23. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 para el tratamiento y/o prevención de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes que padecen efectos secundarios gastrointestinales asociados a metformina tales como, por ejemplo, al menos uno de los efectos secundarios gastrointestinales seleccionados de: náusea, vómitos, diarrea, gas intestinal, e incomodidad abdominal grave.

24. Un inhibidor de DPP-4, el cual es preferiblemente 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, el cual es utilizado terapéutico oral en pacientes diabéticos, caracterizado porque  $< 10\%$ , preferiblemente  $\leq 7\%$  de la dosis oral administrada se excreta por los riñones.

25. El inhibidor de DPP-4 según la Reivindicación 24, caracterizado porque se excreta en su mayor parte intacto por la bilis.

26. El inhibidor de DPP-4 según la Reivindicación 24 o 25, caracterizado porque  $> 80\%$ , preferiblemente  $\geq 90\%$  de la dosis oral administrada se excreta intacta en forma del fármaco original.

27. El inhibidor de DPP-4 según cualquiera de las Reivindicaciones 24 a 26,

caracterizado porque su metabolito principal es farmacológicamente inactivo.

28. Un inhibidor de DPP-4, el cual es preferiblemente 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, para preparar un medicamento para administración oral y el uso en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con insuficiencia renal, deficiencia renal o disfunción renal, en donde dicho inhibidor de DPP-4 es usado para dichos pacientes a la misma dosis que para pacientes con función renal normal.

\*\*\*\*\*

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 12 - 0097276</b>                       |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2012 - 15:09:39 |

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

|                          |                 |           |           |            |              |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |              |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 493223371 | 20/09/2012 | 4.970.000.00 |

|                           |             |                                                           |                          |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |             |                                                           |                          |
| CANT.                     | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                  | Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO |
| 2 50005-01-01             | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES | 30.000.00 60.000.00      |
|                           |             |                                                           | ===== \$60.000.00 =====  |

SON: \*\*SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
**No. 11-011420- -00008-0000**  
Fecha: 2012-09-24 16:46:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                          |                |                                               |
|------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------|
| Industria y Comercio<br>SUPERINTENDENCIA | RECIBO DE CAJA | No. 12 - 0097277                              |
|                                          |                | Bogotá D.C., Septiembre 21 de 2012 - 15:09:39 |

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

|                          |                 |           |           |            |              |
|--------------------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| *** Soporte del Pago *** |                 |           |           |            |              |
| TIPO PAGO                | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO      |
| CONSIGNACION             | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 493223371 | 20/09/2012 | 4.970.000.00 |

|                           |             |                                                           |                          |
|---------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |             |                                                           |                          |
| CANT.                     | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                  | Vr.UNDITARIO Vr.CONCEPTO |
| 2 50005-01-01             | SOLICITUDES | 1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES | 30.000.00 60.000.00      |
|                           |             |                                                           | \$60.000.00              |

SON: \*\*SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
  
No. 11-011420- -00008-0000  
Fecha: 2012-09-24 16:46:20 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI  
Act. 449 RESPUESOPOSICI Folios: 8