

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Superintendente
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



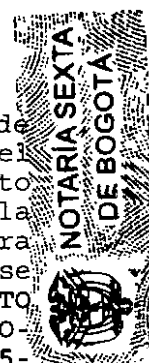
No. 06-019918-00014-0000

Fecha: 2011-07-29 17:19:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 11

Referencia : Expediente No. 06019918
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: 28 de Febrero de 2006.

I. RECURSO VÍA GUBERNATIVA

Yo, Luz Clemencia de PAÉZ, identificada con la Cédula de ciudadanía N° 35.456.344 de Usaquén, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, por el presente escrito atentamente manifiesto a usted que debidamente notificada de la Resolución No. 34589 del 24 de Junio de 2011, interpongo en su contra el recurso de REPOSICIÓN, para que sea revocada y en consecuencia se conceda el privilegio de patente de invención 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" a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.



II. OPORTUNIDAD DE LA IMPUGNACION

La Resolución No. 34589 del 24 de Junio de 2011, fue notificada mediante edicto No. 13182 desfijado el veintidós (22) de Julio de dos mil once (2011), por lo que el término para interponer el recurso de reposición vence el veintinueve (29) de Julio de dos mil once (2011). En consecuencia, me encuentro dentro de la oportunidad legal.

III. LA DECISION RECURRIDA

3.1 Mediante la Resolución objeto de la presente impugnación, el Superintendente de Industria y Comercio decidió:

3.1.1 Negar el privilegio de patente para la invención "METANOSULFONATO DEL ESTER ETILICO DEL ACIDO 3-[(2- { [4- -

CAVELIER

ABOGADOS

(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENIL AMINO] -METIL}-1-METIL-
-1H-BENCIMIDAZOL -5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIONICO".

3.2 En la parte motiva de la providencia, se mencionaron los siguientes fundamentos:

3.2.1 "Esta Oficina determina que la materia reivindicada carece de nivel inventivo, como quiera que para el técnico de nivel medio versado en la materia la obtención de la misma es obvia a partir del conocimiento brindado por las anterioridades D1 y D2".

3.2.2 "Por otra parte, los compuestos objeto de esta solicitud se diferencian de los compuestos de D1, en que se encuentra presente la sal metanosulfonato (mesilato). Adicionalmente, el hecho de incluir la sal metanosulfonato en el compuesto que se daba a conocer en D1, no evidencia algún efecto técnico superior ni inesperado".

3.2.3 "Por su parte, D2 describe una manera de solucionar el problema técnico, el cual es obtener sales alternativas del compuesto de fórmula (I), mediante la formación de sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de fórmula (I), como es la forma mesilato (metanosulfonato) en ingredientes activos farmacéuticos, con el fin de prolongar la liberación del fármaco y eliminar propiedades indeseables".

3.2.4 "Así mismo, se concluye que la materia reivindicada es obvia, porque el técnico de nivel medio versado en la materia, enfrentado al problema de obtener sales alternativas del compuesto de fórmula 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 fórmula (I) objeto de esta solicitud".

3.2.5 "De igual forma, D2 enseña las sales que dentro del campo farmacéutico son preparadas de forma tal que buscan mejorar las características de higroscopicidad, estabilidad y flujo de la materia prima, y que, además, el uso de las sales apunta hacia la prolongación de la liberación del activo, eliminando propiedades indeseables. Adicionalmente, entre las sales de importancia se encuentran las sales de mesilato (o metanosulfonato). Por lo tanto, a la luz de este documento y dentro del trabajo rutinario del experto, sería obvio desarrollarlas o producirlas. Por otra parte, no se evidencia con las sales del compuesto de fórmula (I) un paso inventivo y un efecto técnico superior, dentro de este campo tecnológico".

"El estudio y experimentación realizada en la presente solicitud, con el fin de obtener sales metanosulfonato, no representa nivel inventivo, puesto que las sales del compuesto de fórmula (I) se derivan de ensayos rutinarios del experto en la materia, siendo entonces evidente para alguien del oficio obtenerlas. Además, no hay evidencia de un resultado inesperado, ni tampoco de algún adelanto tecnológico con las sales de metanosulfonato del compuesto de fórmula (I)".

"No obra dentro del expediente pruebas que evidencien que la forma cristalina de la sal metanosulfonato del compuesto de fórmula (I) es



termodinámicamente más estable y que, además, presente ventajas farmacológicas con respecto a las formas cristalinas conocidas".

3.2.6 "En torno a lo afirmado por la solicitante, esta Oficina aclara que, aunque no se habían divulgado con anterioridad las sales de metanosulfonato del compuesto de fórmula (I), en D1 ya se reclamaban para dicho compuesto sus sales farmacéuticamente aceptables, lo cual indica al experto en la materia la posibilidad real de existencia de las sales que en el medio se conocen como sales mesilato (metanosulfonato), tal como da a conocer D2. Por lo tanto, con la combinación de D1 y D2 el experto en la materia, derivaría de forma obvia las sales de la solicitud presentada".

3.2.7 "Así mismo, la solicitante menciona que el punto de fusión es diferente. Sin embargo, esta característica no evidencia que la forma cristalina sea termodinámicamente estable en las composiciones farmacéuticas, de forma tal que se pueda considerar un efecto inesperado. En cuanto a los difractogramas, se debe decir que en éstos no está la pureza utilizada en las muestras que evidencie que no se presentaron artefactos o impurezas en la forma cristalina (II) obtenida. Además, para la sal reivindicada, tampoco hay evidencia que se garanticen las propiedades técnicas y farmacológicas superiores que menciona el solicitante y que durante la preparación de las composiciones no hay alteración de la forma cristalina".

3.2.8 "En torno a lo anterior, esta Oficina menciona nuevamente que la mejora de la solubilidad en agua es un resultado esperado frente al trabajo rutinario del experto en la materia. También se reitera que con esta propiedad no hay evidencia que la forma cristalina sean termodinámicamente estable en los diferentes procesos tecnológicos de manufactura de las composiciones farmacéuticas".

3.2.9 "Esta Oficina concluye que no hay evidencia de una buena cristalinidad de la forma cristalina, puesto que en los difractogramas de rayos X anexados no se encuentra reportada la pureza de las muestras utilizadas para su obtención".

"La sal de metanosulfonato se encuentra mencionada en D2, como aquellas que se pueden emplear con el fin de mejorar las propiedades de solubilidad, higroscopicidad, estabilidad, y flujo de los principios activo. Por lo tanto, el efecto obtenido no representa un aporte tecnológico frente a todos los parámetros que con una sal se pueda mejorar, ni mucho menos se evidencia con el polimorfo II".

IV. OBJETO DEL RECURSO

De acuerdo con los argumentos que expongo a continuación, solicito atentamente a su Despacho lo siguiente:

4.1.1. Revocar la Resolución No. 34589 del 24 de Junio de 2011.

4.1.2. Conceder el privilegio de patente de invención para todas las reivindicaciones bajo estudio para "METANOSULFONATO DEL ESTER ETILICO DEL ACIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1H-BENZIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-

IL-AMINO]-PROPIONICO" a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

V. FUNDAMENTOS DEL RECURSO

Respetuosamente me permito disentir de lo expuesto por este Despacho en la Resolución objeto del presente recurso, ya que no compartimos la decisión del Señor Examinador con respecto a que la presente invención carece de nivel inventivo.

Lo anterior por las siguientes razones jurídicas y técnicas sobre las cuales respetuosamente solicitamos un pronunciamiento expreso de su Despacho:

5.1 Violación del artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

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"

Ahora bien, el Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina con respecto a la evaluación de la novedad y el nivel inventivo indica:

"La pregunta a contestar es si teniendo en cuenta el estado de la técnica en su conjunto existe alguna indicación que lleve a la persona versada en la materia a modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema técnico, de tal forma que llegue a un resultado que estuviera incluido en el tenor de la(s) reivindicación(es)". (Negrita fuera del texto).

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.

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 no se encuentre sugerida o sea fácilmente derivable de las enseñanzas del estado del arte.

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, mi representada desea poner de presente lo siguiente:

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar diferentes polimorfos del compuestos metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2- { [4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenilamino] -metil}-1-metil- -1H-bencimidazol -5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico con una elevada eficacia farmacológica.

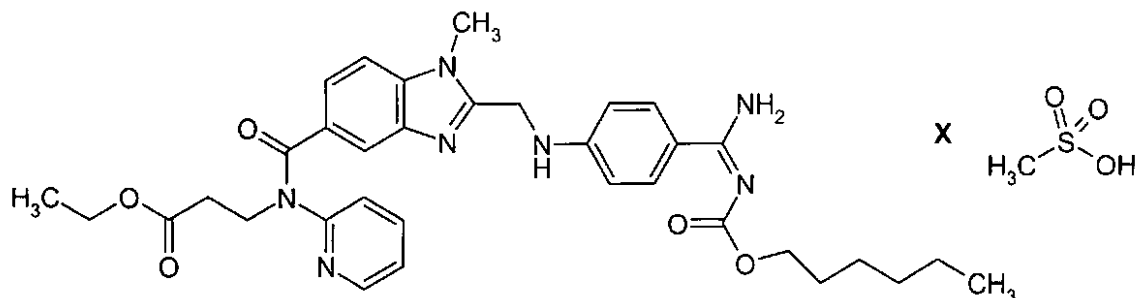
Para solucionar este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un polimorfo del metanosulfonato del éster etílico del ácido 3-[(2- { [4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil) fenilamino] -metil}-1-metil- -1H-bencimidazol -5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico de la fórmula A, que previamente no era conocida en el estado del arte.

Fórmula A:

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

² Ibídem.





Puesto que la modificación cristalina de un principio activo es importante para la reproducibilidad del contenido en principio activo de una forma de administración, existe la necesidad de aclarar lo mejor posible los polimorfismos eventualmente existentes de un principio activo que se presenta en forma cristalina. Siempre que se presenten diferentes modificaciones polimorfas de un principio activo, se debería garantizar que la modificación cristalina de la sustancia no se modifica en el posterior preparado medicamentoso. De otro modo, esto podría influir desfavorablemente sobre la eficacia reproducible del medicamento. Ante este aspecto, son preferidos principios activos que sólo se caractericen por un escaso polimorfismo.

Otro criterio, el cual, según la elección de la formulación o según la elección del procedimiento de preparación de la formulación, es circunstancialmente de notable importancia, es la solubilidad del principio activo. Si, por ejemplo, se ponen a disposición soluciones medicamentosas (por ejemplo para infusiones), entonces es imprescindible una suficiente solubilidad del principio activo en disolventes fisiológicamente tolerables. También para medicamentos de administración por vía oral es de gran importancia una suficiente solubilidad del principio activo.

El presente invento se fundamenta en la misión de poner a disposición un principio activo medicamentoso, el cual no sólo se caracterice por una elevada eficacia farmacológica, sino que, además, cumpla lo mejor posible las exigencias fisicoquímicas anteriormente mencionadas, i.e. una suficiente solubilidad del principio activo toda vez que ésta incrementa la biodisponibilidad del mismo.

Con la presente invención, sorprendentemente se encontró que la modificación cristalina II de la sal de metanosulfonato arriba indicada, preparada según el procedimiento descrito en los Ejemplos 2 a 4, se obtenía un polimorfo con propiedades de solubilidad mejoradas en comparación con el compuesto libre éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxi-carbonilamino-imino-metil)-fenil amino] - metil} -1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y otras sales de dicho compuesto diferentes al mesilato.

La forma cristalina del metanosulfonato del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico conforme al invento se caracterizan por un punto de fusión de $T_{p.f.} = 190 \pm 3^\circ\text{C}$ (forma II) el cual es determinado por DSC = Differential Scanning Calorimetry (calorimetría diferencial de barrido). Asimismo, la forma cristalina conforme al invento del

metano-sulfonato 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 se examinó con más detalle por difracción de polvo por rayos X (Ver Figura 1).

A este respecto, se debe aclarar que los datos de rayos X son una evidencia extremadamente buena de la forma cristalina independientemente de cualquier impureza en la muestra de polvo. De modo que, en caso de que se presenten impurezas cristalinas dentro de la muestra aparecerían señales adicionales en el patrón de rayos X, mas sin embargo, el patrón de la sal de metanosulfonato siempre se puede identificar y por tanto, no es necesario reportar la pureza de las muestras utilizadas para su obtención.

Adicionalmente, vale la pena resaltar nuevamente que 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-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionato de etilo se podría lograr un incremento en la solubilidad tan significativo. 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

*Se debe resaltar que los datos de solubilidad demuestran las ventajas de biodisponibilidad de la sal de metanosulfonato y no una mayor estabilidad.

Ahora bien, su Despacho cita dos documentos del estado de la técnica que se refieren respectivamente a compuestos inhibidores de trombina para el tratamiento de la artritis (D2) y a sales farmacéuticas aprobadas por la FDA y las cuales son de uso comercial (D3) y concluye que la materia reivindicada es obvia, porque el técnico de nivel medio versado en la materia, enfrentado al problema de obtener sales alternativas del compuesto de formula I, utilizaría el anión mesilato que se revela en D3, dentro de los compuestos que se enseñan en D2,



CAVELIER

ABOGADOS

logrando así la forma II de acá descrita de la sal de metanosulfonato del compuesto de fórmula (I) objeto de esta solicitud y que la sal reivindicada no presenta un efecto técnico superior.

A este respecto, se aclara a su Despacho que a pesar de que D2 revela el compuesto libre éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico y "sus sales" y D3 revela de forma general las sales que dentro del campo farmacéutico son preparadas de forma tal que buscan mejorar las características de higroscopicidad, estabilidad y flujo de la materia prima, y que el uso de estas apunta hacia la prolongación de la liberación del activo, vale la pena poner de presente que lo importante es si un inventor practicó y confirmó realmente el efecto de una invención de manera suficiente para reconocerla como su invención y/o si a partir de la información técnica revelada en los documentos más cercanos del estado del arte es posible obtener fácilmente la materia de invención objeto de estudio. Esto tiene mucha influencia para decidir el alcance de protección de una invención o el estado de la técnica relevante para determinar la patentabilidad de invenciones posteriores. Si un inventor anterior realmente conduce un experimento sobre su invención y la describe como un ejemplo, su invención pertenecería al alcance del derecho del inventor sea esta buena o mala, y posteriores inventores no podrían tener ningún derecho sobre esta. Sin embargo, si un inventor anterior describió su especificación muy ampliamente sin experimentos o confirmación real sobre los efectos, el alcance del derecho del inventor anterior debe estar restringido, y también se le debe otorgar una compensación a un investigador posterior que invente nuevos productos o procedimientos frente a la invención anterior para contribuir con el desarrollo de la tecnología.

Sin tal consideración, si todos los derechos se deben dar al inventor anterior solo porque él describió muy ampliamente esta especificación se desalentaría a posteriores inventores por cuanto esto propiciaría que los inventores describieran sus especificaciones con una exageración absurda.

Teniendo en cuenta lo anterior, mi representada considera que la conclusión con respecto a la obviedad y la falta de nivel inventivo de la presente solicitud es claramente contraria a la evidencia fáctica y técnica por cuanto el Examinador asume que la sal reivindicada se deriva de ensayos rutinarios de una persona versada en la materia teniendo en cuenta las enseñanzas generales de D2 y D3. Sin embargo, si se tiene en cuenta que, el mesilato del compuesto de fórmula (I) no había sido obtenido con anterioridad a la presente solicitud, que la forma (II) de dicha sal presenta solubilidades mayores en comparación con otras sales del compuesto de fórmula (I) y que la forma polimórfica reivindicada es el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones específicos que en primer lugar, no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D2 por cuanto en su conjunto no se encuentran revelados en dichos documentos y que en segundo lugar, permiten la obtención de la forma II del mesilato del compuesto de fórmula (I), que es bien definida y perfectamente reproducible (ver ejemplos 2 y 4



CAVELIER

ABOGADOS

y Figuras 1 y 2 de la descripción) y que tiene valiosas características en términos de solubilidad.

En efecto, el inventor tuvo que escoger y ensayar:

- El solvente, a partir de los posibles solventes seleccionados de solventes polares, apolares, hidrófilos y solventes hidrófobos,
- La temperatura, a partir de diferentes temperaturas,
- El rápido enfriamiento de soluciones,
- La opción adicional de un segundo solvente,
- El agitación vigoroso
- El calentamiento,
- La sublimación,
- El cambio rápido en el pH

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización y la formación de sales de un compuesto determinado es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

De modo que, contrario a lo que afirma el Examinador, la forma (II) de la sal de metanosulfonato acá reivindicada, no podría haberse logrado por medio de técnicas rutinarias, y dicha afirmación es solo muestra del análisis en retrospectiva del Examinador, debido a que de ser así, dicha sal con valiosas características en términos de solubilidad, con seguridad hubiera sido revelado con anterioridad.

De hecho, 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. Por tanto, se debe reconocer el efecto inesperado de la solubilidad en agua 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 la sal de metanosulfonato de la presente solicitud buscando mayores valores teniendo el conocimiento de que solo era posible obtener valores entre 0.2 y 1.9 mg/ml. De esta manera, la presente solicitud no es obvia a partir del estado de la técnica y claramente SI representa un avance técnico en comparación con el conocimiento existente.

De lo anterior, es claro que la presente invención no se deriva fácilmente a partir de las enseñanzas generales divulgadas en los documentos D2 y D3 citados por su Despacho. Lo anterior, si se tiene en cuenta que el documento D2 no enseña ni sugiere que una sal estable de metanosulfonato del compuesto de fórmula (I) podría existir y que 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. De hecho, 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-1H-benzimidazol-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 (forma II) con un punto de fusión de $T_{p.f.} = 190 \pm 3^{\circ}\text{C}$ resultaría en una forma cristalina estable con una solubilidad significativamente mayor a la obtenida por otras sales comúnmente empleadas (malato, etanosulfonato, tartrato, etc.).

De otro lado, se pone nuevamente de presente a su Despacho que D2 se refiere a un método para la preparación 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. 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 D2. En efecto, la solubilidad de la sal de mesilato revelada en la presente solicitud en agua es de 3.1mg/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.

5.2 Conclusión.

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-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino] - propiónico con propiedades físico químicas mejoradas (i.e. mayor solubilidad), D2 y D3 no pueden ser consideradas 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 en términos de solubilidad cómo se demostró anteriormente.

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-bencimidazol-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 D2 o D3 que permita concluir que específicamente con la sal de metanosulfonato se obtendrían solubilidades mejoradas entre un amplio rango de sales farmacológicamente aceptables conocidas en el estado del arte (i.e. reveladas en D3). Sin embargo, este tipo de análisis se encuentra proscrito por nuestra legislación.



CAVELIER

ABOGADOS

5.3. Por lo tanto, queda así demostrado en forma definitiva, que la Resolución acá impugnada fue expedida con violación del artículo 18 de la Decisión 486 y que en consecuencia la misma debe ser revocada y en su lugar se debe otorgar la solicitud de patente para la invención "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" a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH por cumplir con los requisitos de patentabilidad.

VI. PETICIÓN

Por todo lo anterior, solicito a ese Despacho lo siguiente:

- 6.1. Que al considerar las razones precedentes se revoque la decisión contenida en la Resolución No34589 de 24 de Junio de 2011, en cuando resuelve negar el privilegio de patente de invención.
- 6.2. Que se otorgue el privilegio de patente de la solicitud 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" a favor de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH.

VII. NOMBRE Y DIRECCION

El nombre y la dirección de la sociedad recurrente son las siguientes:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Binger Strasse 173,
Ingelheim am Rhein 55216,
Alemania

VIII. NOTIFICACIONES

Atentamente manifiesto a usted que recibiré notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi oficina de abogado situada en la Carrera 4ª. No. 72-35, piso 4º, de esta ciudad de Bogotá, D.C.

Señor Superintendente,

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

COLO-09255-841-034-3
MGM\MGM\ID-197612\WPCL9255
No. M-2011-197612\MGM



11

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mi AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE

BOGOTA, D.C.

Compareció(eron)

29 JUL 2011

*Luz Clemencia
Suarez de Paer*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

*CC 735456344
73555*

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

*Luz Clemencia Suarez
73555 55*

