

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 23 de noviembre de 2012, con el N° 08-117648-A-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Boehringer Ingelheim International GMBH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMORFAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2007/054201 del 30 de abril de 2007.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 613 del 19 de febrero de 2010, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 22143, notificado por fijación en lista el 11 de diciembre de 2012, se requirió a la solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 08-117648-A-00003-0000 del 18 de abril de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 a 21 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486. Que de acuerdo con la modificación presentada por la solicitante el título de la invención quedará de la siguiente manera: "POLIMORFOS DE CIERTOS INHIBIDORES DE DPP-IV".

QUINTO: Que en virtud de lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina *"Los países miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial."*

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 21, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención

El problema planteado en esta solicitud consiste en modificaciones cristalinas polimorfas de un inhibidor de DPP-IV, a su preparación y utilización para la preparación de un

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

medicamento. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona formas polimórficas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y procedimientos para su preparación.

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de mayo de 2006, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2004018468	"8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthines, the production thereof and the use of the same as medicaments"	04/Marzo/2004
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D1 ¹ divulga (pg. 165, compuesto (142), línea 20 – 21) el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

El documento D2 ² enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.3. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"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"*.

En el presente caso, las formas cristalinas reclamadas en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que las reivindicaciones 2, 4, 6 – 8 se refieren a las formas cristalinas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-

¹URL: http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=WO&NR=2004018468&KC=&FT=E&locale=en_EP

² A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995. pág. 1907 – 1920. Trasladado en el examen de fondo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina caracterizadas porque en el diagrama de polvo por rayos X presentan, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d:... (Ver pág. 10 y 11 del radicado No 08-117648-A-00003-0000).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 2, 4 y 6 – 8, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Tabla 1

Características esenciales	D1	D2
Forma polimorfa A del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.	Compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo (formas cristalinas) es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en más de un sistema cristalino y es un trabajo habitual en el campo de preformulación farmacéutico.
Forma polimorfa B del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa C del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa D del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.		
Forma polimorfa A: diagrama de polvo por rayos X presenta, valores de d: 11,59 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å.	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas para un mismo compuesto por medio del patrón de difracción de rayos X es un método convencional.
Forma polimorfa B: diagrama de polvo por rayos X presenta, valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.		
Forma polimorfa C: diagrama de polvo por rayos X presenta, valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.		

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 2, 4, 6, 7 y 8 porque divulgan el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (pg. 165, compuesto (142), línea 20 – 21).

2. Determinación de las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano:

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 2, 4, 6, 7 y 8 y el compuesto del documento D1, consiste en que revelan las formas polimorfas A, B, C, D y E, en donde las formas A, B y C están caracterizadas por sus difractogramas de rayos X y las formas D y E (como también las formas A, B y C) están caracterizadas por sus puntos de fusión.

3. Determinación del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano:

Según la descripción de la solicitud el efecto técnico que logra la diferencia es proporcionar diferentes formas cristalinas de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, particularmente formas polimorfas A – E.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener formas cristalinas A – E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

De acuerdo con la información suministrada en la descripción de la solicitud en donde se detallan las características de las formas polimorfas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, (capítulo descriptivo pág.3 – 10) se encuentra en forma resumida que:

Aunque el solicitante presenta formas de obtención por cristalización de cada una de las diferentes formas polimorfas A – E, y señala en las tablas 1, 3 y 5 los reflejos de rayos X indicados hasta 30° 2 θ con intensidades normalizadas para las formas A, B y C anhidras, no se evidencian propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, solubilidad, entre otras, que indiquen que las formas polimorfas A – E puedan tener un efecto técnico superior respecto del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina en forma sólida ya conocido en el estado de la técnica cercano.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades fisicoquímicas de las formas polimorfas A – E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina reclamadas en la actual solicitud, con respecto al compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina divulgado en D1.

6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada:

De tal manera que la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (D2: página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (D2: página 1915 columna izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulga el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (D2: ver páginas 1913-1915). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas cristalinas A – E reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, DSC o punto de fusión, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas polimórficas A – E de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina con respecto al compuesto conocido con anterioridad (D1) que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con sus propiedades fisicoquímicas.

En consecuencia, una persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre el polimorfismo revelados en D2, al 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de las formas cristalinas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina tal como las reivindicadas.

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 2, 4, 6, 7 y 8 y las reivindicaciones 5, 11 – 13, 16, 18 – 21 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Los procesos de preparación de las formas polimórficas A, B y C reclamadas en las reivindicaciones 1, 3, 9, 14 y 15 de la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que tales reivindicaciones se refieren a un proceso de preparación que se puede resumir en general en las siguientes etapas:

- (a) 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en metanol, si es para la forma cristalina C, y para las formas A y B en etanol absoluto y eventualmente se filtra la mezcla,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40 – 60 °C en el caso de la forma C y en el caso de las formas A y B la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría hasta el inicio de la cristalización,
- (c) se mezcla o diluye con un disolvente tal como terc-butilmetileter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primeramente a 15 – 25 °C y, a continuación, a 0 – 5 °C en el caso de la forma C y en el caso de la forma A y B la mezcla de disolvente se filtra con succión,
- (e) los cristales se filtran con succión para la forma C, y
- (f) se secan a vacío a una temperatura de 70 °C en el caso de la forma C y en el caso de las formas A se seca a vacío a 45°C, en el caso de la forma B a una temperatura menor que 10°C, o por calentamiento del polimorfo B o la mezcla de polimorfos A y B a temperaturas mayores a 40°C, o por enfriamiento el polimorfo A o la mezcla de los polimorfos A y B a temperaturas menores a 10° C. (Ver *pág. 10 – 13 del radicado N° 08-117648-A-00003-0000*)

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en las reivindicaciones 1, 3, 9, 14 y 15 porque divulga el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

La diferencia entre la invención definida en la Reivindicación 9 y el documento D1, consiste en que menciona las formas polimorfas A, B y C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina y define los pasos llevados a cabo para obtener por recristalización tal compuesto.

El efecto que logra incluir esta característica es que proporcionan un método de obtención de las formas polimorfas A, B y C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar procedimientos de obtención las formas polimorfas A, B y C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

Sin embargo, es de conocimiento común para la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes (entre los más usados encuentran las mezclas agua/etanol) y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)³. Además, también es bien conocido que entre los varios métodos para obtener un crecimiento simple de los cristales, la utilización de soluciones de crecimiento de baja temperatura (como las señaladas en las reivindicaciones 3 y 15) ocupan un lugar destacado debido a su versatilidad y simplicidad⁴.

En consecuencia, las reivindicaciones 1, 3, 9, 14 y 15 son obvias, porque la persona del oficio normalmente versada en la materia enfrentada al problema de suministrar procedimientos de obtención formas cristalinas de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, utilizaría las técnicas de cristalización y re-cristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento tal como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio, por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de cristalización – re-cristalización y/o la remoción del solvente por agitación y calentamiento en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener los polimorfos de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, con la

3 Mersmann, A. "Crystallization technology handbook"; second edition; Marcel Dekker, Inc.; 2001; pgs. 13, 516, 544-550.

4 Govindhan D. et al, "Springer Handbook of Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76, 566.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 42263

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648-A

expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

Por lo anterior las reivindicaciones 1, 3, 9, 14 y 15 y sus dependientes 10 y 17 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "POLIMORFOS DE CIERTOS INHIBIDORES DE DPP-IV".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Boehringer Ingelheim International GMBH, entregándole (s) copia de la misma y advirtiéndole (s) que contra ella(s) procede el recurso de reposición, ante el Superintendente de Industria y Comercio, el cual podrá ser interpuesto en el momento de la notificación o dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 18 Jul 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

cavelier@cavelier.com; clientes@cavelier.com

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez ✓

Revisó: Lina Del Carmen Mordecay Dunoyer ✓

Revisó: María Del Socorro Pimienta Corbacho ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓