

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las que se confirieron en el artículo 3, numeral 26, del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado ante esta Superintendencia el 04 de diciembre de 2007 con el N° 07-128261-00000-0000, por la sociedad BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, a través de apoderado, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(2-{[4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL}-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2006/062847 del 01 de junio de 2006.

SEGUNDO: Que efectuado el examen de forma, con fundamento en el artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, en concordancia con el Tratado de Cooperación en materia de patentes (PCT), el reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se ordenó publicar el extracto sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de patentabilidad con fundamento en lo dispuesto en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se requirió a la solicitante mediante Oficio N° 8945, notificado el 03 de junio de 2011, para que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud, en cuanto a la carencia de novedad, conforme lo establece el artículo 16 de la Decisión 486 anteriormente mencionada.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 07-128261-00006-0000 del 10 de octubre de 2011, respondió oportunamente el requerimiento formulado, y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 11 (Fls. 106 a 108) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, como quiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

QUINTO: Que según lo dispuesto en el artículo 14 de la Decisión 486 expedida por la Comisión de la Comunidad Andina se 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*".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

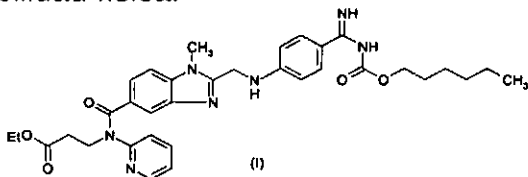
Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 11 contenidas en los folios 106 a 108, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

El objeto de la invención consiste en dar solución a la necesidad de formas polimórficas del compuesto de formula (I) con mejores propiedades de solubilidad, higroscopicidad y estabilidad física.



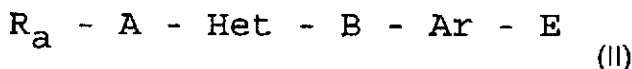
6.2 Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de junio de 2005, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró los siguientes documentos anteriores a la fecha de reivindicación de prioridad relacionados con la materia de la solicitud en estudio:

Item	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	ES 2199426 T4	Disubstituted bicyclic heterocycles, their production and use as medicaments	29-1-1999
D2	Sudha R., Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3–26	Crystalline solids	2001

El documento D1 enseña compuestos de la fórmula (II)



Utilizados como inhibidores de trombina y prolongadores del tiempo de trombina. El ejemplo 90 divulga el compuesto de formula (I) (página 46)

El documento D2 realiza una revisión sobre los avances en la predicción y caracterización de polimorfos (Abstract, Fl. 89).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

6.3. Nivel inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina:

"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, el polimorfo denominado forma anhidra I no posee nivel inventivo, teniendo en cuenta que la presente invención reivindica un "éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico en forma cristalina correspondiente a la forma I anhidra caracterizado porque el patrón de difracción de rayos X en polvo tiene valores de picos en 2θ de: 3,39°, 4,31°, 4,87°, 5,62°, 7,28°, 7,43°, 8,82°, 10,46°, 11,56°, 12,92°, 13,25°, 13,78°, 14,12°, 14,36°, 14,67°, 15,49°, 16,61°, 17,76°, 18,03°, 18,93°, 20,12°, 20,79°, 21,54°, 22,15°, 22,72°, 23,28°, 23,51°, 23,92°, 24,18° 24,58°, 25,18°, 25,70°, 26,75°, 27,69°, 28,27°, 28,80°, 29,41° y 30,16° ".(Fl. 106).

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1 de la solicitud, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico en forma cristalina I anhidra	Sólido Obtenido de éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico.	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.
Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en 2θ de: 3,39°, 4,31°, 4,87°, 5,62°, 7,28°, 7,43°, 8,82°, 10,46°, 11,56°, 12,92°, 13,25°, 13,78°, 14,12°, 14,36°, 14,67°, 15,49°, 16,61°, 17,76°, 18,03°, 18,93°, 20,12°, 20,79°, 21,54°, 22,15°, 22,72°, 23,28°, 23,51°, 23,92°, 24,18° 24,58°, 25,18°, 25,70°, 26,75°, 27,69°, 28,27°, 28,80°, 29,41° y 30,16°	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos x es un método convencional

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patente Office⁽¹⁾) posición que adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra Sofia Papathoma ⁽²⁾ ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son : (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporciones una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas

1 http://www.pcb.ub.edu/centredopatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

2 Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Identificación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 (Fls. 86 a 90 y 190 a 191) se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico en forma sólida (Pág. 46, ejemplos 90 y 92).

2. Identificación de las diferencias técnicas:

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el sólido revelado en D1 consiste en que el polimorfo cristalino reivindicado en la presente solicitud (forma anhidra I) presenta un patrón de difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 1 por los ángulos 2θ (folio 106) y las intensidades de los haces difractados según la tabla 1 de los folios 44 y 45 del capítulo descriptivo.

3. Efecto técnico derivado de la diferencia:

El efecto que logra el incluir esta diferencia, según lo menciona el capítulo descriptivo de la presente solicitud, es que la forma cristalina de la reivindicación 1 presenta mejores propiedades de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿Cómo obtener una forma cristalina alternativa con mejores propiedades de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico?".

5. Verificación de que el problema técnico fue resuelto:

Aunque el solicitante muestra las reflexiones del diagrama de difracción de rayos X en polvo para la forma anhidra I del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico, no presenta los datos de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

Debido a esto, la información suministrada no le permite inferir razonablemente a la persona versada en la materia que las mencionadas propiedades de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad conlleven necesariamente a una mejor aplicación farmacéutica y es posible concluir que el problema técnico objetivo no fue resuelto.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico:

Por otra parte, es del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia (Remington, Farmacia. 17 edición, editorial Panameiricana. 1987. 76: Preformulación, polimorfismo, Pág. 1912 a 1920) que el polimorfismo es una tarea rutinaria, dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse esta labor **podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos**, debido a que la transformación de un polimorfo en otro se presenta por procesos como compresión, pulverización, o por la mezcla con algunos excipientes. Adicionalmente, el técnico medio versado en la materia conoce que debido a lo anterior dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran: i) **La cantidad de polimorfos que pueden llegar a configurarse**, ii) **el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos**, iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, **solubilidades, método de preparación de cada forma**, efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (Fl. 113, Pág. 1913 ambas columnas).

D1 enseña el sólido del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico, y dicho sólido es adecuado en la preparación de medicamentos orales (Pág. 16, líneas 1-13). De esta manera, para una persona versada en la materia **sería obvio** que una molécula que ya es conocida pueda presentar otra forma cristalina **con propiedades de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad diferentes**.

Por lo tanto, conociendo ampliamente las consideraciones teóricas y aplicaciones análogas próximas (D1) vemos que la identificación de otra forma cristalina caracterizada mediante la técnica de DRX, no presenta un avance técnico real y no representa un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto técnico asociado fue previsto por D1.

En ese orden de ideas, es evidente que se pretende protección para un estado cristalino más de la molécula éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico que aunque es nuevo por no encontrarse reportados los datos de DRX presentados, se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad alrededor de la cual se tiene conocimiento, de acuerdo con la materia técnica que los documentos D1 y D2 ya enseñaban al momento de la presentación de la solicitud.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

Por otro lado, es de indicar que al revisar concienzudamente la descripción presentada no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar **ventajas reales** de la forma anhidra I de la solicitud, en comparación con el sólido conocido con anterioridad, ya que no se presentan ensayos que demuestren la mayor efectividad de medicamentos preparados con la forma anhidra I reclamado y por tanto **un efecto realmente inesperado** del mismo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D1 frente al sólido del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y utilizaría los métodos revelados en D2 y conocidos por el técnico versado en la materia para determinar la existencia de la forma anhidra I reivindicado en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad diferentes.

Asimismo, las reivindicaciones 2 y 3, que reclaman la forma anhidra II y el tetrahidrato de éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico, no tienen nivel inventivo por cuanto la información suministrada no le permite inferir razonablemente a la persona versada en la materia que las mencionadas propiedades de higroscopicidad, estabilidad física y solubilidad conlleven necesariamente a una mejor aplicación farmacéutica. Por lo cual, el anterior análisis de nivel inventivo realizado a la forma anhidra I del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico es aplicable a las la forma anhidra II y el tetrahidrato del compuesto en mención.

La reivindicación 6 dice: "*procedimiento para la preparación de la forma I anhidra del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico* **caracterizado porque:**

- a) 1500g de la base de éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico se disuelve bajo reflujo en 12 litros ester etílico del ácido acético,
- b) La solución se enfría a una temperatura de 30 a 35°C y se agita 60min más a esta temperatura,
- c) Se enfría de 15°C a 20°C y se sigue agitando durante 60 minutos a esta temperatura,
- d) Los cristales precipitados se filtran con succión, se lavan con acetato de etilo y
- e) El producto, así obtenido, se seca de 40 a 50 °C en estufa con aire ambiental".

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009
Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 6 de la solicitud, y las reveladas en el documento D1, que representa el estado de la técnica:

Características esenciales	D1
Proceso de preparación de la forma I anhidra del compuesto de formula (I)	proceso de preparación del compuesto de formula (I)
Molécula base se disuelve bajo reflujo en ester etílico del ácido acético	Molécula base se disuelve a temperatura ambiente en ester hexílico del ácido clorofórmico
Se enfría a un temperatura de 30 – 35°C y se agita 60min adicionales	Se agita durante 2 horas a temperatura ambiente
Se filtran los cristales por succión y se lavan con acetato de etilo	El solvente se separa por destilación y se realiza una extracción con diclorometano
Se secan los cristales a 40 – 50 °C en estufa con aire ambiente.	El extracto se seca sobre sulfato de sodio

D1 se considera el estado de la técnica más cercano porque divulga un proceso de obtención del compuesto de formula (I) (Página 46, Ejemplo 90)

La diferencia entre la invención definida por la reivindicación 6 y el proceso divulgado por D1 consiste en que en la invención, el compuesto para generar la molécula de formula (I) es el ester etílico del ácido acético. Además la temperatura a la cual se realiza la reacción y agitación posterior es mayor a la utilizada en el proceso divulgado por D1; adicional a que los cristales se obtienen por succión y se secan a 40 – 50°C.

El efecto logrado por el hecho de modificar las etapas de reacción, agitación, producción de cristales y secado es la obtención de la forma cristalina I anhidra.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo a resolver es: “cómo modificar los el proceso conocido en D1 para obtener la forma cristalina I anhidra del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1H-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico”

Sin embargo, es del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia (Remington, Farmacia. 17 edición, editorial Panameiricana. 1987. 76: Preformulación, polimorfismo, Pág. 1912 a 1920) que habiéndose determinado que una molécula puede existir en más de una forma cristalina, se establecen las condiciones para producir cada una de ellas, y de este modo, mantener las condiciones de cristalización apropiadas para

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

asegurar una materia prima uniforme.

También es del conocimiento de la persona medianamente versada en la materia que en los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, **método de preparación de cada forma**, efecto de la micronización o tableteado, e interacción con los componentes de la formulación (FL. 113, Pág. 1913 ambas columnas), y que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, **existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se puede preparar cada una de ellas**, para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporarlas en las formas posológicas (Remington, Fl. 114, Pág. 1915 columna de la izquierda y página 1916, columna de la derecha).

Por tal motivo, la persona del oficio normalmente versada en la materia en vista del estado de la técnica, y de sus conocimientos previos, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre el polimorfismo al compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico.

Adicionalmente, aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica del campo técnico ⁽³⁾, resulta obvio para la persona de nivel medio versada en la materia técnica diseñar un procedimiento de preparación de dichas formas, más aún con conocimiento del fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y por modificación de parámetros adicionales como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc, con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada.

Por lo cual, el procedimiento reclamado en la reivindicación 6 se considera obvio para la persona del oficio normalmente versada en la materia y en consecuencia, carece de nivel inventivo.

La reivindicación 7 reclama un procedimiento para preparación de la forma II anhidra del compuesto de fórmula (I) caracterizado porque:

- a) 2g de la base se le añade éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico se le añade 10L del éster etílico del ácido acético,
- b) la suspensión así obtenida se calienta a 80°C, por lo que se forma una solución

30) Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.
Página 9 de 12

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

transparente

- c) se calienta a reflujo durante una hora;
- d) los cristales precipitados se separan por filtración, y
- e) el producto así obtenido, se seca al aire.

A su vez, la reivindicación 8 reclama un procedimiento para la preparación del tetrahidrato del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico caracterizado porque

- a) 0,5g de la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico se disuelve bajo agitación en 5mL de una mezcla acetona/agua (80:20) a una temperatura de 60°C,
- b) la solución se enfría a una temperatura 30°C y se filtra sobre un recipiente que se pueda cerrar,
- c) el recipiente cerrado con la solución se enfría a -9°C y se deja reposar durante 30 minutos a esta temperatura,
- d) se añade acetona/agua (80:20) refrigerada previamente a -9°C y la mezcla se agita.
- e) los cristales precipitados se filtran con succión, se lavan con acetona/agua (80:20) refrigerada previamente a -9°C, y
- f) el producto así obtenido, se seca al aire a temperatura ambiente.

Al igual que el análisis realizado para la reivindicación 6, se debe considerar que es del conocimiento de una persona medianamente versada en la materia el proceso llevado a cabo en los estudios de preformulación donde se establece la presencia de polimorfos en los medicamentos y parámetros de estos, la cantidad de polimorfos que existen, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, **método de preparación de cada forma**, efecto de la micronización o tableteado, e interacción con los componentes de la formulación (Remington, Farmacia. 17 edición, editorial Panamericana. 1987, Pág. 1913 ambas columnas; Fl. 113). Igualmente, es conocido que una vez establecido que el compuesto presenta polimorfismo, **existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes, en donde lo que se hace es establecer las condiciones en que se puede preparar cada una de ellas**, para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporarlas en las formas posológicas (Remington,

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

Fl. 114, Pág. 1915 columna de la izquierda y Pág. 1916, columna de la derecha).

Por tal motivo, la persona del oficio normalmente versada en la materia en vista del estado de la técnica, y de sus conocimientos previos, habría inferido sin mucho esfuerzo de su parte la aplicación de conocimientos básicos sobre el polimorfismo al compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y adicionalmente aplicando las técnicas de preparación de diferentes formas cristalinas, tal como lo establece la bibliografía básica del campo técnico ⁽⁴⁾, por lo que resulta obvio para la persona de nivel medio versada en la materia técnica diseñar un procedimiento de preparación de dichas formas, más aún con conocimiento del fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y por modificación de parámetros adicionales como la temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc, con el fin de obtener la forma cristalina reivindicada.

Las composiciones farmacéuticas que contienen la forma cristalina reivindicada (reivindicación 4), no son inventivas porque el componente éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico que las caracteriza no es inventivo.

Ahora bien, la solicitud no muestra evidencia alguna del carácter amorfo o características higroscópicas del sólido enseñado en el documento D1. Lo anterior muestra que el solicitante se encontraba en la búsqueda de alternativas cristalinas del compuesto éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico y obtuvo varias polimorfos del mismo, lo cual es una práctica farmacéutica habitual ampliamente conocida por la persona medianamente versada en la materia.

Por lo tanto, se reitera que los polimorfos de éster etílico del ácido 3-[(2-[(4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino)-metil]-1-metil-1h-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico reclamados no presentan efectos inesperados, ni tienen una higroscopicidad, estabilidad física o solubilidad mejorada que refleje mejoras en la relación dosis-efecto, eficacia y potencia del fármaco, ni mejoras en especificidad, biodisponibilidad y demás factores farmacocinéticos que puedan mostrar que dichos polimorfos presentados en la solicitud tengan nivel inventivo.

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

RESUELVE:

40) Helman José, Farmacotécnica teórica y práctica. Tomo IV. Editorial Continental, Tercera impresión, México, Noviembre de 1982. Capítulo 30 Cristalización pág 1103 a 1143.
Página 11 de 12

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 23009

Por la cual se deniega una patente de invención

PCT/07-128261

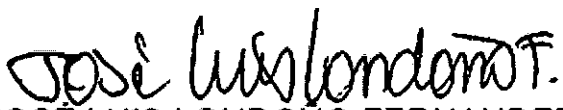
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(2-[(4--(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL)-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBONIL)-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar personalmente el contenido de la presente resolución a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, en su calidad de apoderada de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, o a quien haga sus veces, entregándole copia de la misma y advirtiéndole que contra ella 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 5 días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 20 Abr 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E),


JOSÉ LUIS LONDOÑO FERNANDEZ

Doctora

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Carrera 4 No 72 – 35

Bogotá D.C.

Elaboró: Maria Del Pilar Obando Patiño ✓
Revisó: Ana Delia Pinzon Garcia ✓
Revisó: Andres Casas Santofimio ✓
Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓
Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓