

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 25
BOGOTÁ 8, C

76 86 86
Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
4814
9660

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128261-00003-0000

Fecha: 2009-07-28 16:09:58 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 538 PETICION Folios: 2

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 538

Referencia : Expediente No. 07.128.261
Asunto : Solicitud de Patente para **FORMAS POLIMORFICAS DEL ÉSTER ETÍLICO DEL ÁCIDO 3-[(2-[(4-(HEXILOXICARBONILAMINO-IMINO-METIL)-FENILAMINO]-METIL)-1-METIL-1H-BENCIMIDAZOL-5-CARBONIL]-PIRIDIN-2-IL-AMINO]-PROPIÓNICO.**
Solicitante : **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**
Clase : A61K 31/4184, A61K 31/4402, A61P 007/002
Publicada en : La Gaceta No. 600 Del 30 de enero de 2009
Fecha de Solicitud : 4 de diciembre de 2007

1. Yo, Emilio FERRERO, identificado como aparece al pie de mi firma, actuando como apoderado en el asunto de la referencia, atentamente, solicito se efectúe el examen de patentabilidad de la solicitud en referencia presentada de acuerdo con el Capítulo I del PCT y según lo establecido en el artículo 44 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Para tal efecto presento junto con este escrito el recibo por valor de \$452.000.00, que corresponde a la tasa fijada según lo dispuesto en la resolución No. 55819 de 26 de diciembre de 2008.

2. Ruego atentamente a la Señora Jefe se sirva ordenar que se anexe este recibo para que se efectúe dicho examen y se continúe con el trámite de la solicitud.

Señora Jefe,

EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

88
78



DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

RADICACIÓN EXPEDIENTE No. 07-128261

EL EXTRACTO DE LA PRESENTE SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

FUE PUBLICADO EN LA GACETA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL No 600 DE

FECHA 30 DE ENERO DE 2009 EL TÉRMINO HÁBIL SEÑALADO POR LA LEY

EXPIRA EL 29 DE ABRIL DE 2009

NOTA: Dentro del plazo de los seis (6) meses siguientes a partir de la fecha de publicación en la gaceta de Propiedad Industrial, deberá solicitar y cancelar el examen de patentabilidad so pena de que la solicitud caiga en abandono, de acuerdo con lo establecido en el Artículo 44 de la Decisión 486/2000.

SE PRESENTARON OPOSICIONES POR PARTE DE TERCEROS.

SI _____

NO _____ **X** _____

Crystalline solids

Sudha R. Vippagunta^a, Harry G. Brittain^b, David J.W. Grant^{a,*}

^aDepartment of Pharmaceutics, College of Pharmacy, University of Minnesota, Weaver–Densford Hall, 308 Harvard Street S.E., Minneapolis, MN 55455, USA

^bCenter for Pharmaceutical Physics, 10 Charles Road, Milford, NJ 08848, USA

Received 18 October 2000; accepted 21 December 2000

Abstract

Many drugs exist in the crystalline solid state due to reasons of stability and ease of handling during the various stages of drug development. Crystalline solids can exist in the form of polymorphs, solvates or hydrates. Phase transitions such as polymorph interconversion, desolvation of solvate, formation of hydrate and conversion of crystalline to amorphous form may occur during various pharmaceutical processes, which may alter the dissolution rate and transport characteristics of the drug. Hence it is desirable to choose the most suitable and stable form of the drug in the initial stages of drug development. The current focus of research in the solid-state area is to understand the origins of polymorphism at the molecular level, and to predict and prepare the most stable polymorph of a drug. The recent advances in computational tools allow the prediction of possible polymorphs of the drug from its molecular structure. Sensitive analytical methods are being developed to understand the nature of polymorphism and to characterize the various crystalline forms of a drug in its dosage form. The aim of this review is to emphasize the recent advances made in the area of prediction and characterization of polymorphs and solvates, to address the current challenges faced by pharmaceutical scientists and to anticipate future developments. © 2001 Elsevier Science B.V. All rights reserved.

Keywords: Crystallinity; Polymorphs; Hydrates; Solvates; Formulation; Drug substance; Phase transformation; Characterization

Contents

1. Introduction.....	4
2. Recent advances in the identification, prediction and characterization of polymorphs.....	6
2.1. Types of polymorphism.....	6
2.2. Packing polymorphism.....	7
2.3. Conformational polymorphism.....	8
2.4. Phase transformations in the solid state.....	9
2.5. Prediction of polymorphs.....	11
2.6. Directing the crystallization of specific polymorphs.....	12
2.7. Characterization of polymorphs using a combination of analytical techniques.....	13
3. Recent advances in the identification and characterization of hydrates and solvates.....	15
3.1. Introduction to solvates and hydrates.....	15
3.2. Structural aspects.....	15

*Corresponding author. Tel.: +1-612-6243-956; fax: +1-612-6250-609.

E-mail address: grant001@tc.umn.edu (D.J.W. Grant).

40
80

3.3. Phase transformation of hydrates and solvates	17
3.4. Prediction of the formation of hydrates and solvates	18
3.5. Characterization of hydrates and solvates	18
4. Current challenges and future directions	18
4.1. Origins of the challenges	18
4.2. Phase transformations during processing	19
4.3. Degree of crystallinity	21
4.4. Characterization of mixtures of polymorphs	21
5. Conclusions	23
References	24

1. Introduction

Most organic and inorganic compounds of pharmaceutical relevance can exist in one or more crystalline forms. When applied to solids, the adjective, *crystalline*, implies an ideal crystal in which the structural units, termed *unit cells*, are repeated regularly and indefinitely in three dimensions in space. The unit cell has a definite orientation and shape defined by the translational vectors, a , b , and c , and hence has a definite volume, V , that contains the atoms and molecules necessary for generating the crystal. Each crystal can be classified as a member of one of seven possible crystal systems or crystal classes that are defined by the relationships between the individual dimensions, a , b , and c , of the unit cell and between the individual angles, α , β , and γ of the unit cell [1,2]. The structure of a given crystal may be assigned to one of the seven crystal systems, to one of the 14 Bravais lattices, and to one of the 230 space groups [1]. All the 230 possible space groups, their symmetries, and the symmetries of their diffraction patterns are compiled in the International Tables for Crystallography [3].

The common crystalline forms found for a given drug substance are polymorphs and solvates. Crystalline polymorphs have the same chemical composition but different internal crystal structures and, therefore, possess different physico-chemical properties. The different crystal structures in polymorphs arise when the drug substance crystallizes in different crystal packing arrangements and/or different conformations. The occurrence of polymorphism is quite common among organic molecules, and a large number of polymorphic drug compounds have been noted and catalogued [4–7].

Solvates, also known as pseudopolymorphs, are

crystalline solid adducts containing solvent molecules within the crystal structure, in either stoichiometric or nonstoichiometric proportions, giving rise to unique differences in the physical and pharmaceutical properties of the drug. If the incorporated solvent is water, a solvate is termed a hydrate. Adducts frequently crystallize more easily because two molecules often can pack together with less difficulty than single molecules. While no definite explanations can be given, possible reasons include adduct symmetry, adduct-induced conformation changes, and the ability to form hydrogen bonds through the solvent molecules [2,8,9]. Desolvated solvates are produced when a solvate is desolvated and the crystal retains the structure of the solvate [10]. Desolvated solvates are less ordered than their crystalline counterparts and are difficult to characterize, because analytical studies indicate that they are unsolvated materials (or anhydrous crystal forms) when, in fact, they have the structure of the solvated crystal form from which they were derived [11].

Because different crystalline polymorphs and solvates differ in crystal packing, and/or molecular conformation as well as in lattice energy and entropy, there are usually significant differences in their physical properties, such as density, hardness, tabletability, refractive index, melting point, enthalpy of fusion, vapor pressure, solubility, dissolution rate, other thermodynamic and kinetic properties and even color [12]. Differences in physical properties of various solid forms have an important effect on the processing of drug substances into drug products [13], while differences in solubility may have implications on the absorption of the active drug from its dosage form [14], by affecting the dissolution rate and possibly the mass transport of the molecules. These concerns have led to an increased regulatory

88
81
91

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO

Radicación 07 128 261
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio 0 8945
Folios 7

Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Vía Nacional



Vía PCT (fase nacional)



Cap. I



Cap. II



No. Solicitud Internacional PCT/EP2006/062847

Fecha de Presentación Internacional 01/Junio/2006

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:

Folios 39 – 55

como se radicó inicialmente.

Reivindicaciones:

Folios 56 – 58

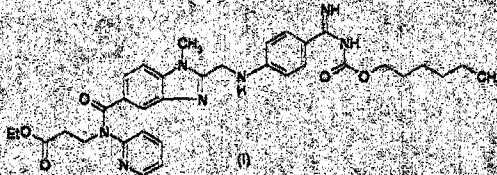
como se radicó inicialmente

2. Objeto de la Invención

Título de la solicitud: "Formas polimórficas del ester etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico".

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de formas polimórficas de compuesto de fórmula (I) con mejores propiedades de solubilidad, higroscopicidad y estabilidad física.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona polimorfos del ester etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1h-benzimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propionico en las formas I y II anhidras y tetrahidrato



El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C7D 401/12; A61K 31/4402; A61K 31/4184; A61P 7/2

Expediente 07 128 261 1er Art.45

92
82

3. Reivindicaciones relativas a un uso o a un segundo uso (Art 14 y 21 D 486)

El uso de las reivindicaciones 4 – 5 no es patentable de acuerdo con los Art citados.

4. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las Reivindicaciones 8 - 10 no son claras porque el término: "aproximadamente", "un poco" es impreciso por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El Estado de la Técnica se determinó con base en la

Fecha de Presentación de la Solicitud de Prioridad: Junio 4 de 2005

y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

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

D1 divulga (Abstract) compuestos de la fórmula (II)



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

D1 esta disponible en el link http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?FT=D&date=20070816&DB=EPODOC&locale=en_EP&CC=ES&NR=2199426T4&KC=T4

D2 divulga (Abstract, folio 89) una revisión sobre los avances en la predicción y caracterización de polimorfos.

6. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridín-2-il-amino]- propiónico en forma cristalina, caracterizado por un punto de fusión $T_{\text{fusión}} = 135 \pm 3^\circ\text{C}$ (Forma I anhidra)

Expediente 07 128 261 1er Art 46

93
83

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 1, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Forma cristalina del compuesto de formula (I)	✓
T _{fusión} = 135 ± 3°C	✓

El estado de la técnica mas cercano a la invención es el documento D1, que divulga compuestos de la fórmula (II) utilizados como inhibidores de trombina y prolongadores del tiepo de trombina. El ejemplo 90 divulga el compuesto de formula (I) (página 46)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la molécula de D1 consiste en que la invención registra una temperatura de fusión característicos que D1 no registra.

No hay evidencia de que la forma cristalina presente efectos o propiedades adicionales a lo divulgadas en D1.

Por lo tanto, el Problema Técnico Objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿cómo modificar el Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]- propiónico conocido en D1 para desarrollar formas cristalinas alternativas de la molécula?"

Sin embargo, es conocido y divulgado por D2 (Página 4, renglones 23 – 34, folio 90) que las moléculas orgánicas, entre las cuales existen fármacos, frecuentemente presentan polimorfismo y presenta más de una forma cristalina o de solvatos.

En consecuencia, el experto en la materia, consideraría las formas cristalinas o de solvatos alternativas que presentan las moléculas orgánicas de D2 en la molécula de D1 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Las reivindicaciones 2 y 3 consisten en la forma anhidra II (que registra T_{fusión} = 150 ± 3°C) y el tetrahidrato (que registra T_{fusión} = 90 ± 5°C) del Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]metil]-1-metil-1H-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]- propiónico.

De la misma manera, se considera que estas reivindicaciones no tienen nivel inventivo, por cuanto el experto en la materia consideraría las formas cristalinas o de solvatos alternativas que presentan las moléculas orgánicas de D2 en la molécula de D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 2 y 3 de la solicitud.

Conclusión:

Las reivindicaciones 1 – 3 cumplen el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La reivindicación 8 consiste en un proceso de preparación de la forma I anhidra del compuesto de formula (I) caracterizado porque la molécula base se disuelve

94
84

bajo reflujo en ester etílico del ácido acético, posteriormente se se enfría a una temperatura de 30 – 35°C y se agita 60min adicionales, se filtran los cristales por succión, se lavan con acetato de etilo y se secan a 40 – 50 °C en estufa con aire ambiente.

Comparación de las características técnicas **esenciales** de la reivindicación 8, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1
Proceso de preparación de la forma I anhidra del compuesto de fórmula (I)	proceso de preparación del compuesto de fórmula (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 una 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 fórmula (I) (Página 46, Ejemplo 90)

La diferencia entre la invención definida por la reivindicación 8 y el proceso divulgado por D1 consiste en que en la invención, el compuesto para generar la molécula de fórmula (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 de fórmula I."

No existe indicación en el Estado de la Técnica que la modificaciones realizadas en las etapas de reacción, agitación, producción de cristales y secado conduzcan a la obtención de la forma cristalina I anhidra del compuesto de fórmula I

De manera que el Estado de la Técnica no sugiere al Experto en la Materia la forma en que se resuelve el problema en esta reivindicación. Por lo cual no se considera obvia.

La reivindicación 9 consiste en un proceso de preparación de la forma II anhidra del compuesto de fórmula (I) caracterizado porque a la molécula se le añade ester etílico del ácido acético, de donde se obtiene una suspensión que se calienta a 80°C formando una solución que posteriormente se calienta reflujo durante 1h; los cristales precipitados se filtran y se secan al aire.

La reivindicación 10 consiste en un proceso de preparación del tetrahidrato del compuesto de fórmula (I) caracterizado porque la molécula base se disuelve bajo

95
85

agitación en una mezcla acetona/agua (80:20) a 60°C, posteriormente se enfría a 30°C y se filtra sobre un recipiente que se pueda, en donde se enfría a -9°C y se deja reposar por 30min; después se añade acetona/agua (80:20) a -9°C y se agita. Se filtra con succión, se lavan con acetona/agua (80:20) y se seca al aire a temperatura ambiente.

De igual manera al análisis realizado para la reivindicación 8, se considera que debido a que no existe indicación en el Estado de la Técnica que las modificaciones realizadas en las etapas de reacción, agitación, producción de cristales y secado, en los procedimientos de las reivindicaciones 9 y 10 conduzcan a la obtención de la forma cristalina II anhidra y la forma tetrahidrato del compuesto de fórmula I respectivamente, por ende, no se consideran obvias.

Conclusión:

Las reivindicaciones 8 - 10 cumple el requisito de novedad (Art. 16), y con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

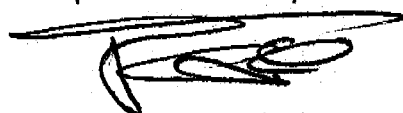
7. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO 1998 370 75 A1	1 - 3, 6 - 7, 11 - 13	Nivel inventivo
D2	Sudha R., Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 3-26	1 - 3, 6 - 7, 11 - 13	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.



JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
03 JUN. 2011

CONCEPTO TÉCNICO No. 1647	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202098
-------------------------------------	--