

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 Director

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-128261- -00006-0000

Fecha: 2011-10-10 17:06:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 07.128.261

Asunto : Solicitud de Patente para

**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**

Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Fecha de Solicitud : 04 de Diciembre de 2007

1. Yo, Luz Clemencia de PAEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. **08945** notificado por fijación en lista el 03 de Junio de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 25 de Agosto de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **08945**.

3. Mediante el Oficio No. **08945** se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente.

4. De la solicitud de patente

El Examinador menciona que las reivindicaciones 8 a 10 no son claras, por cuanto los términos "aproximadamente" y "un poco" son imprecisos, y no permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

Adicionalmente, el Examinador considera que las reivindicaciones 4 a 6 hacen referencia explícita al uso de los compuestos reivindicados, lo cual no corresponde a materia es patentable.

5. Nivel Inventivo

De acuerdo con el Examinador, proveer las formas cristalinas del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)fenilamino]metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]propiónico reclamadas en la presente solicitud, resulta evidente para el técnico medio en la materia, partiendo de las formas cristalinas o de solvatos alternativos que presentan las moléculas orgánicas de D2 (*Sudha R., Advanced Drug Delivery Reviews, 48 (2001)*), en la molécula de D1.

Adicional a lo anterior, el Examinador afirma que no existe evidencia alguna de que la forma cristalina presente efectos o propiedades adicionales a las divulgadas en D1, razón por la cual no se puede atribuir altura inventiva a la presente solicitud.

6. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se pone de presente al Despacho las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

6.1. Modificación a una Solicitud en Trámite

De conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones sin ampliar el objeto de la invención inicialmente solicitada, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio que comprende 11 reivindicaciones. De esta manera, y teniendo en cuenta las siguientes modificaciones, consideramos que se deben tener por superadas las objeciones hechas en cuanto a la claridad del pliego reivindicatorio:

6.1.1. Inicialmente, se desea poner de presente que las reivindicaciones 1 a 3 han sido modificadas para caracterizar de una manera más clara las formas cristalinas reivindicadas. En este sentido, dichas reivindicaciones ahora definen las formas cristalinas del éster etílico del ácido 3-[(2-{[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil}-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico a través de los valores de pico en 2θ del patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD). Dichos valores se encuentran plenamente soportados

por los datos presentados en las tablas 1 a 3 de la memoria descriptiva (véase páginas 6 a 11 de la presente solicitud).

6.1.2. Así mismo, se desea aclarar que, siguiendo la sugerencia del Señor Examinador, los términos imprecisos “aproximadamente” y “un poco” han sido eliminados del pliego reivindicatorio, y en su reemplazo, las nuevas reivindicaciones 6 a 8 especifican los rangos concretos de temperatura usados en las etapas de los métodos reclamados. De la misma manera, la nueva reivindicación 7 especifica las cantidades usadas de la base 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 y el éster etílico del ácido acético.

6.1.3. Por último, se desea poner de presente que las anteriores reivindicaciones 4 y 5 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio.

6.1.4. Consideramos entonces que las modificaciones introducidas al capítulo reivindicatorio y aclaraciones realizadas dan respuesta a las diferentes objeciones formuladas por el Examinador, de manera que las mismas se ven superadas. Solicitamos atentamente tener en cuenta el nuevo capítulo reivindicatorio que se presenta, el cual cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

6.2. Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

En concordancia con el Artículo 18 de la Decisión 486, una invención se considerará inventiva si la misma no hubiese resultado obvia a partir del arte previo, para una persona del oficio normalmente versada en la materia. Esto a su vez implica que el Examinador a cargo de esta evaluación debe colocarse en el momento exacto en el que el inventor buscaba resolver el problema técnico contemplado en la solicitud y para el cual poseía la literatura y el conocimiento disponibles en dicho momento.

Siguiendo entonces los lineamientos de la Jurisprudencia aplicable al análisis del nivel inventivo de una solicitud de patente, se considera que una anterioridad o una combinación de dos anterioridades puede afectar dicho requerimiento de patentabilidad, si una persona medianamente versada en la materia encuentra enseñanzas o sugerencias claras que le indiquen cómo llegar a la invención reivindicada.

Ahora bien, con respecto a la objeción formulada por el Señor Examinador, deseamos poner de presente lo siguiente:

6.2.1. Si bien es cierto que el documento D1 (ES 2 199 426) divulga específicamente en el ejemplo 113 el compuesto dabigatran etexilato y su método de preparación, el producto allí obtenido corresponde a una forma amorfa del compuesto, la cual resulta inestable y muestra características higroscópicas.

6.2.2. Por el contrario, la presente solicitud hace referencia a nuevas formas cristalinas del compuesto dabigatran etexilato, las cuales demuestran propiedades ventajosas que permiten la utilización eficaz de los compuestos en medicamentos. En este sentido, las formas cristalinas reclamadas demostraron ser estables y no susceptibles al cambio en presencia de humedad. Por lo tanto, contrario a lo afirmado por su Despacho, el objeto de la presente solicitud sí presenta ventajas sorprendentes sobre la forma amorfa del compuesto dabigatran etexilato, tal y como es reclamado en la anterioridad citada D1.

6.2.3. Por su parte, el documento D2 hace una revisión general sobre polimorfos de compuestos orgánicos. Sin embargo, dicho documento no da indicio alguno de cómo identificar formas cristalinas específicamente para el dabigatran etexilato, partiendo de la forma amorfa de este compuesto.

Así las cosas, resulta necesario recordar que las posibles formas cristalinas de un compuesto resultan impredecibles con relación al número de polimorfismos, su estabilidad y su comportamiento. De esta forma, un polimorfismo que presente propiedades mejoradas comprende una invención en sí, la cual, de acuerdo con su naturaleza intrínseca, cumple con el requisito de nivel inventivo.

6.2.4. En vista de lo anterior, se considera que D1 y D2 tomados en combinación resultan insuficientes para que la persona medianamente versada en la materia pueda deducir de manera obvia todas las características de la presente invención, ya que estos no dan indicios suficientes sobre como solucionar los problemas relacionados con la higroscopicidad y estabilidad del compuesto.

Dado lo anterior, consideramos que las anterioridades citadas por el Examinador no pueden ser consideradas como anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la presente invención y por ende, la objeción a este respecto debe tenerse por superada.

7. Conclusiones

Finalmente, puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su

tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones.
- Comprobante de pago por valor de \$ 27.000 por concepto de una (1) reivindicación adicional después de la décima reivindicación.
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén
T.P.A. No. 23.555

COLO-09255-841-090-5
LLG\LLG\ID-202261\WPCL9255
No. M-2011-202261\LLG



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania. Dirección: Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim Am Rhein, Alemania Domicilio: Ingelheim Am Rhein, Alemania Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Luz Clemencia de PAEZ Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>35.456.344</u> TP <u>23.555</u>
4	Número de expediente: <u>07.128.261</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 11 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. _____ _____	
6	Comprobante de pago No. <u>11-0091477</u> Fecha: <u>16 de septiembre de 2011</u>	
7	Anexos ☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones. ☒ Comprobante de pago por una reivindicación adicional después de la décima reivindicación por \$27.000.00. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas. ☐ Copia auténtica de la sustitución que del poder otorgado por la Sociedad Solicitante hizo el Doctor EMILIO FERRERO a mi favor, y para lo cual solicito me sea reconocida personería para continuar con el trámite del asunto de la referencia.	

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA: Luz Clemencia De Paez

C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

216

Reivindicaciones

1. Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico 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°
2. Éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina correspondiente a la forma II anhidra, caracterizado porque el patrón de difracción de Rayos X en polvo tiene valores de picos en 2θ de: 7,55°, 8,25°, 8,50°, 9,06°, 10,04°, 11,08°, 11,99°, 12,17°, 13,11°, 13,77°, 14,04°, 14,67°, 14,98°, 15,10°, 15,93°, 16,34°, 16,52°, 17,03°, 17,63°, 17,99°, 18,17°, 18,74°, 19,00°, 19,23°, 19,69°, 20,02°, 20,43°, 20,63°, 20,92°, 21,24°, 21,39°, 21,75°, 22,15°, 22,41°, 22,77°, 23,02°, 23,17°, 23,70°, 23,92°, 24,49°, 24,69°, 24,89°, 25,17°, 25,66°, 25,88°, 26,36°, 26,67°, 26,85°, 27,96°, 28,24°, 28,52°, 28,79°, 29,81°, y 30,11°.
3. Tetrahidrato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico en forma cristalina, caracterizado porque el patrón de difracción de Rayos X en polvo tiene valores de picos en 2θ de: 4,67°, 6,63°, 8,10°, 9,36°, 9,82°, 10,55°, 11,18°, 11,91°, 12,57°, 13,01°, 13,52°, 14,05°, 14,59°, 15,52°, 15,99°, 16,31°, 16,56°, 16,94°, 17,76°, 18,62°, 18,93°, 19,69°, 20,10°, 20,56°, 20,86°, 21,38°, 21,83°, 22,51°, 23,10°, 24,04°, 24,74°, 25,23°, 25,58°, 26,35°, 26,96°, 28,31°, 28,87°, 29,32°, 23,92°, 24,49°, 24,69°, 24,89°, 25,17°, 25,66°, 25,88°, 26,36°, 26,67°, 26,85°, 27,96°, 28,24°, 28,52°, 28,79°, 29,81°, y 30,11°.
4. Preparado farmacéutico, que contiene un compuesto conforme a una o varias de las reivindicaciones 1 a 3, eventualmente junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.
5. Procedimiento para la preparación de un medicamento conforme a la reivindicación 6, caracterizado porque un compuesto conforme a una de las reivindicaciones 1 a 3 se incorpora, por vía no química, a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.
6. Procedimiento para la preparación de la Forma I anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, caracterizado porque:

- a) 1500g de la base de éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se disuelven bajo reflujo en 12 litros éster etílico del ácido acético,
- b) la solución se enfría a una temperatura de 30°C a 35°C y se agita durante 60 minutos 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 la estufa de secado con aire ambiental.

7. Procedimiento para la preparación de la Forma II anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, caracterizado porque

- a) a 2g de la base del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico se añade 10 L del éster etílico del ácido acético,
- b) la suspensión, así obtenida, se calienta a una temperatura de 80°C, por lo que se forma una solución transparente,
- c) la solución 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.

8. Procedimiento para la preparación del tetrahidrato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxicarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, caracterizado porque

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

f) el producto, así obtenido, se seca al aire a la temperatura ambiente.

9. Forma I anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, que se puede obtener según el procedimiento conforme a la reivindicación 6.

10. Forma II anhidra del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, que se puede obtener según el procedimiento conforme a la reivindicación 7.

11. Tetrahidrato del éster etílico del ácido 3-[(2-[[4-(hexiloxycarbonilamino-imino-metil)-fenilamino]-metil]-1-metil-1*H*-bencimidazol-5-carbonil)-piridin-2-il-amino]-propiónico, que se puede obtener según el procedimiento conforme a la reivindicación 9.

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

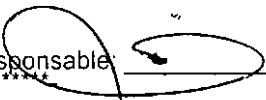
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0091477
		Bogotá D.C., Septiembre 16 de 2011 - 16:39:15

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS	NI 860.041.367
---------------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411768221	16/09/2011	39.000.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-128261- -00006-0000
Fecha: 2011-10-10 17:06:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 11

COLO: 09255- 841-090-5