

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117646- -00014-0000

Fecha: 2013-05-28 16:25:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 39

Señor Director
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia	Expediente No. 08.117.646
Asunto	Solicitud de patente para: MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN INHIBIDORES DE DPP IV
Solicitante	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha de solicitud	5 de noviembre de 2008

1. Yo, LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ, obrando como apoderada del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al oficio No. **308** notificado por fijación en lista de 22 de enero de 2013. Mediante memorial radicado el 17 de abril de 2013 solicité un plazo adicional de treinta (30) días para atender dicho requerimiento.
2. Mediante oficio No. **308** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

"EXCELENCIA LEGAL EN UN MUNDO SIN FRONTERAS"

BOGOTÁ - Edificio Siski - Carrera 4 No. 72 - 35 - Tel. (57-1) 347 3611 - Fax (57-1) 211 8650 - Fax in U.S.A: (1-305) 675 7743 - COLOMBIA
MEDELLÍN - San Fernando Plaza - Carrera 43 A No. 1 - 50 - Torre Protección Oficina 652 - Tel: (57-4) 604 4794 Ext. 6729 / 6731 - Fax: (57-4) 604 4731- COLOMBIA

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

2.1. **Excepción a la patentabilidad**

Ese Despacho considera que el objeto de las reivindicaciones 1 a 8 no es patentable porque se refieren a una combinación de dos medicamentos, lo cual corresponde a un método de tratamiento.

A este respecto cabe resaltar que la palabra 'combinación', entendida como la unión sinérgica de compuestos que logra un efecto inesperado, no se refiere en ningún momento a un método de tratamiento, y la persona versada en la materia conoce que una combinación se refiere a la relación de dos o más compuestos, es decir, que se trata de un producto. La prohibición del patentamiento de los métodos de tratamiento está dirigida a los métodos de tratamiento quirúrgico o terapéutico del cuerpo humano o animal, definidos por una serie de etapas para tratar una enfermedad, entendiéndose que la misma no se aplica a los productos, es decir a las sustancias o composiciones para la aplicación de uno de estos métodos, porque si este fuera el caso, ninguna composición farmacéutica sería objeto de protección por patente pues caería dentro de esta excepción.

El Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina establece claramente en el numeral 6.3.2. que *"en general los métodos terapéuticos, quirúrgicos y diagnósticos para seres humanos o animales no se consideran invenciones susceptibles de aplicación industrial, sin embargo esto último no es aplicable a sustancias, composiciones, instrumentos o aparatos empleados en dichos métodos."*

Por lo tanto, le solicito aceptar este término en las reivindicaciones de acuerdo con el soporte que dicho término tiene dentro de la descripción presentada y que no busca una protección más amplia de lo que dicha palabra significa, es decir una combinación (reivindicaciones de producto).

2.2. **Claridad de la solicitud**

Aclara el Señor Examinador que sólo son objeto de patentabilidad los productos o procedimientos y por lo tanto en la presente solicitud sólo serían patentables las composiciones que comprendan la combinación. Sugiere encabezar las reivindicaciones como composición y eliminar toda referencia a una “combinación libre”.

Por otra parte, refiere ese Despacho que las reivindicaciones 9 y 10 nombran agentes terapéuticos que se pueden encontrar en combinación fijada en un comprimido junto con los compuestos de fórmula (I) o (II), sin embargo algunos se nombran por su actividad farmacológica y no hacen referencia a los compuestos específicos, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Añade que en la descripción si bien se nombran, no se evidencia un efecto técnico generado por la combinación reclamada en la presente solicitud tal como sinergia, disminución de dosis, disminución de efectos secundarios etc. Sugiere definir los ingredientes por sus características técnicas estructurales.

El señor Examinador también considera que no se encuentra soporte de la obtención o prueba de comprimidos que comprenden una combinación como la reclamada en la solicitud.

Finalmente, considera que aunque la reivindicación 10 se encuentra como independiente, ésta no comprende características esenciales diferentes a las de las demás reivindicaciones, y por lo tanto, sugiere hacer la reivindicación 10 dependiente, puesto que varias reivindicaciones independientes de la misma categoría son un claro indicio de falta de concisión.

En relación a la objeción planteada por el Examinador, nos permitimos presentar un nuevo capítulo reivindicatorio con el fin de definir con mayor precisión el alcance de la invención así como la unidad de invención.

Como ya se mencionó en el anterior apartado, el solicitante considera que el término 'combinación' es la palabra adecuada para definir la presente invención. Si bien la 'combinación' puede ser una 'composición', este no es siempre el caso. Establecer el término 'composición' como objeto de las reivindicaciones limitaría injusta e innecesariamente la invención de la solicitante.

Adicionalmente, como se resaltó anteriormente, este término es completamente claro para el experto en la técnica, en el entendido que el mismo se refiere a la unión sinérgica de compuestos que logra un efecto inesperado. Por lo tanto, le solicito se sirva aceptar dicho término pues el mismo es claro y ciertamente define el alcance de la invención.

Este nuevo pliego reivindicatorio está sustentado completamente en la descripción. Así las cosas, la objeción relacionada con la falta de claridad de la descripción también queda subsanada ya que las nuevas reivindicaciones están soportadas de forma clara y suficiente por lo divulgado en la descripción originalmente presentada.

En particular, la reivindicación 10 es ahora dependiente de la reivindicación 1 y se han especificado más claramente los compuestos de la combinación en la reivindicación 11.

Por otra parte quiero resaltar que el soporte de las combinaciones de las reivindicaciones 12 y 13 se encuentra en las páginas 13 y 14 de la descripción así como en el ejemplo 11.

2.3. Unidad de Invención

Ese Despacho refiere que no hay unidad de invención entre las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (I) o (II) y otros ingredientes activos, ya que el concepto común inventivo, compuestos de fórmula (I) o (II) no cumple con el requisito de novedad de acuerdo con los documentos D1 y D2, y que la invención presenta 4 diferentes grupos inventivos así:

- Grupo 1: Composición que comprende compuestos de fórmula (I) y metformina (Documentos D1 y D3).
- Grupo 2: Composición que comprende compuestos de fórmula (II) y metformina (Documentos D2 y D3).
- Grupo 3: Composición que comprende compuestos de fórmula (I) y glitazonas.
- Grupo 4: Composición que comprende compuestos de fórmula (II) y glitazonas.

Aclara el señor Examinador que no se considera un grupo la composición que comprende compuesto de fórmula (I) o (II) y un inhibidor SGLT2, puesto que un ingrediente debe ser definido por sus características técnicas estructurales y no por su mecanismo de acción, y sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Añade que esto se logra entre otras formas definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

Menciona ese Despacho que el solicitante también puede realizar una o más de las divisionales de acuerdo a los grupos de conceptos técnicos inventivos presentados en esta solicitud, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

Respecto a esta observación, el solicitante ha modificado el pliego reivindicatorio y ha eliminado el compuesto (II) de la combinación objeto de la invención.

Cabe resaltar que existe una relación técnica entre las diferentes modalidades que se presentan en el nuevo pliego reivindicatorio, que involucran una o más características técnicas especiales correspondientes, que definen una contribución de cada una de las partes de la invención, tomadas como un todo, sobre el arte previo.

De esta manera, la presente solicitud comprende un único concepto inventivo y por lo tanto, se ha subsanado la objeción de ese Despacho respecto a la falta de unidad de invención.

2.4. **Análisis de nivel inventivo**

Menciona ese Despacho que el documento D3 (CA 2498423) se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en el grupo inventivo 1 contenido en la reivindicación 9 porque divulga una composición que comprende una combinación de un compuesto inhibidor DPP-IV de fórmula (II) (Pág. 241, reivindicación 17; Pág. 81, Líneas 24 - 30) y metformina (Pág. 244, reivindicación 24). Agrega que el documento D1 enseña que la composición de combinación que comprende un inhibidor de DPP-IV y una biguanida aumenta el efecto del péptido circulante similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y/o el péptido circulante similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) (Pág. 237, reivindicaciones 1 y 2), así como su utilidad en enfermedades como la diabetes, obesidad, hiperlipidemia y enfermedades gastrointestinales (Pág. 244, reivindicación 26).

El señor Examinador resalta que el documento D3 adicionalmente revela que la dosis del inhibidor de DPP-IV para administración oral se encuentra entre 0,1 a 100 mg/día (Pág. 84, Líneas 2 – 5), y que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y la composición de combinación del documento D3 consiste en los compuestos inhibidores de DPP IV específicos.

Asimismo destaca que el efecto que logra incluir los compuestos específicos es la obtención de una composición de combinación útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la prediabetes, y que por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo obtener una composición de combinación útil para el tratamiento de la diabetes y la pre-diabetes alternativa a la del documento D3”. Añade que sin embargo, el documento D1 (CA 2555050) ya divulgaba compuestos de fórmula (I) inhibidores de DPP-IV (Pág. (sic) y enseña compuestos específicos que coinciden con la fórmula (I) de la solicitud (Pág. 18, Ej. 1 (29); Pág. 20, Ej. 1 (37); Pág. 22, Ej. 1 (50); Pág. 26, Ej. 1 (79) y Pág. 26, Ej. 1 (80)).

Concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia utilizaría los compuestos dados a conocer en el documento D1 como inhibidores de DPP IV en la composición de combinación del documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia, y puesto que la reivindicación dependiente 10 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventivas.

Por otra parte, refiere ese Despacho que el documento D3 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 9 para el grupo inventivo 2, porque divulga una composición que comprende una combinación de un compuesto inhibidor DPP-IV de fórmula (II) (Pág. 237, reivindicación 5; Pág. 81, Líneas 24 - 30) y metformina (Pág. 244, reivindicación 24). Añade que el documento D1 enseña que la composición de combinación que comprende un inhibidor de DPP-IV y una biguanida aumenta el efecto del péptido circulante similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y/o el péptido circulante similar al glucagón tipo 2 (GLP-2) (Pág. 237, reivindicaciones 1 y 2) y su utilidad en enfermedades como la diabetes, obesidad, hiperlipidemia y enfermedades gastrointestinales (Pág. 244, reivindicación 26).

El señor Examinador considera que el documento D3 adicionalmente revela que la dosis del inhibidor de DPP-IV para administración oral se encuentra entre 0,1 a 100 mg/día (Pág. 84, Líneas 2 – 5), y que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9 y la composición de combinación del documento D3 consiste en los compuestos inhibidores de DPP IV específicos.

Adicionalmente resalta que el efecto que logra incluir los compuestos específicos es la obtención de una composición de combinación útil para el tratamiento de la diabetes tipo 2 y la prediabetes, y que por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "cómo obtener una composición de combinación útil para el tratamiento de la diabetes y la pre-diabetes alternativa a la del documento D3". Agrega que sin embargo, el documento D2 (CA 2508233) ya divulgaba compuestos de fórmula (I) inhibidores de DPP-IV de fórmula (I) (Págs. 105 –

109, reivindicación 1), y revela compuestos específicos que coinciden con la fórmula (I) de la solicitud como el ejemplo 136 (Pág. 52, ejemplo 136).

Concluye ese Despacho que la persona del oficio normalmente versada en la materia utilizaría los compuestos dados a conocer en el documento D2 como inhibidores de DPP IV en la composición de combinación del documento D3 para llegar así al objeto de la reivindicación 9 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia, y puesto que la reivindicación dependiente 10 no menciona características inventivas adicionales tampoco se puede considerar inventivas.

Al respecto queremos comentar lo siguiente:

2.4.1. Del incorrecto análisis del nivel inventivo.

Su Despacho se ha pronunciado en diversas oportunidades sobre la forma de llevar a cabo el análisis de nivel inventivo, de acuerdo a las directrices dadas por el Tribunal Andino. En efecto, el Tribunal ha dicho que *“Para determinar si el objeto de la reivindicación resulta obvio o se deriva de manera evidente del estado de la técnica se recurre, siempre que sea posible, al método problema-solución”* (Proceso 36-IP-2010) y su Despacho en el “Instructivo Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad” sintetiza cómo se lleva a cabo el procedimiento:

Método “problema-solución”

Durante el examen de nivel inventivo debe hacerse un juicio de valor y un análisis objetivo de las divulgaciones previas del estado de la técnica, no influenciados por el conocimiento que ya se tiene de la Invención que se está evaluando. Por tanto, con el fin de minimizar la subjetividad y evitar que se realice un análisis en retrospectiva (“hindsight” ó “a posteriori”), el examen debe relacionar la invención con la solución de un problema técnico, mediante el Método “problema-solución”. Este consta de las siguientes etapas:

- *Identificar el estado de la técnica cercano a la invención reivindicada*

El estado de la técnica cercano es un documento que se encuentra en el mismo campo técnico que la invención o trata de solucionar el mismo problema o uno semejante. Suele ser el que tiene más características en común con la invención o presenta leves modificaciones de estructura e indica la misma función, propósito. En caso de que haya varios documentos relacionados, el estado de la técnica cercano es el documento que menciona una función, propósito, problema a resolver ó actividad semejante al de la invención.

- *Determinar la diferencia entre la invención y estado de la técnica cercano*

Comparar las características técnicas esenciales de la invención, con las del estado de la técnica cercano, mediante una matriz (...)

(...)- Definir el efecto técnico causado y atribuible al elemento diferencial

El examinador debe re plantear el problema técnico, que la solicitud había mencionado inicialmente, a la luz del informe de búsqueda. El problema técnico objetivo se plantea en términos de: De manera que el problema técnico objetivo se formulará así: “¿cómo modificar ó adaptar el estado de la técnica cercano para obtener el efecto técnico que la invención proporciona?” La definición del problema técnico objetivo se basa en hechos objetivos concretos del estado de la técnica y en los resultados logrados por la invención. La expresión “problema técnico objetivo” deberá interpretarse en sentido amplio; no implica necesariamente que la solución constituya una mejora técnica en relación con el estado de la técnica; dado que puede ocurrir que el problema consista simplemente en buscar una solución de reemplazo a un dispositivo o a un procedimiento conocido que produzca efectos idénticos o similares.

- *Evaluar si la invención reivindicada, partiendo del estado de la técnica cercano y del problema técnico objetivo, habría sido obvia para la persona medianamente versada en la materia*

Esta etapa consiste en responder a la pregunta de si en el estado de la técnica en su conjunto hay un segundo documento que contiene una enseñanza que indicaría (no sólo que podría indicar, sino que indicaría) a la persona medianamente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, cómo modificar o adaptar el estado de la técnica más cercano para resolver el problema, de la forma reivindicada, sin realizar una actividad inventiva. Si la respuesta es afirmativa, la Invención se considera obvia, y por tanto se concluye que no tiene nivel inventivo. Pero, si la respuesta es negativa, la invención no es obvia y se considera que tiene nivel inventivo.

Por otra parte, el Tribunal Andino también se ha expresado de la siguiente forma respecto a las patentes que involucran medios conocidos:

“En relación con los requisitos atinentes al nivel inventivo y a la novedad de la invención, se presentan algunos casos dudosos que merecen un análisis especial, ya que al aplicar las reglas anteriormente citadas no es tan fácil determinar su novedad y su altura inventiva.

Al respecto, este Tribunal ha desarrollado previamente este tema en el Proceso 32-IP-2010¹, el cual citamos a continuación:

“La combinación o mezcla de medios o elementos conocidos implica que el examinador, en primer lugar, debe establecer si lo que se trata de patentar es una combinación o una simple agregación de elementos. Al efecto, vale la pena citar que: *“Se podría diferenciar la combinación de elementos de la simple agregación. La primera es la sinergia de los elementos de forma tal que se genera uno nuevo con propiedades distintas, de tal manera que el nuevo elemento sólo es resultado de dicha combinación sin que puedan determinarse los elementos por separado; la segunda se da cuando los elementos se mantienen intactos en cuanto a su*

¹ Proceso 32-IP-2010. Patente: “SAL MESILATO TRIHIDRATO DE 5-(2-(4-(1, 2- BENZOISOTIAZOL- 3- IL)-1-PIPERAZINIL)ETIL)-6-CLORO-1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA”. Publicado en la Gaceta Oficial del Acuerdo de Cartagena N° 1879 de 17 de septiembre de 2010.

*efecto fundamental y, por lo tanto, son claramente distinguibles unos de otros, es decir, no hay una sinergia o combinación intrínseca de los elementos”.*²

De existir combinación o mezcla de elementos conocidos, la oficina de patentes no puede concluir instantáneamente la falta de nivel inventivo, ya que siempre se debe analizar el caso concreto.”

Dentro de los errores que ha cometido su Despacho en la aplicación del método están:

- El Tribunal es claro en establecer que *“El examinador no debe basarse en apreciaciones personales; toda objeción respecto a la falta de nivel inventivo de una invención debe probarse a partir del estado de la técnica”* (proceso 36-IP-2010). El Señor Examinador no ha probado la falta de nivel inventivo toda vez que considera que los datos presentados por el solicitante no permiten evidenciar ningún efecto inesperado porque no permiten evidenciar que se trata de un efecto sinérgico y no meramente aditivo. El señor Examinador no ha demostrado este hecho como se enseñará en el siguiente apartado sino que ha considerado que la combinación reivindicada es una mera adición de efectos que no son sorprendentes, sin estudiar el caso particular.
- Ese Despacho no ha realizado el examen de fondo de las reivindicaciones 1 a 8 porque menciona que ‘...se refieren a una combinación de dos medicamentos, lo cual corresponde a un método de tratamiento.’ Ahora bien, en la observación hecha por el señor Examinador a la claridad de las reivindicaciones, sugiere ‘...encabezar las reivindicaciones como composición y eliminar toda referencia a ‘una combinación libre’...’ aceptando implícitamente que dichas reivindicaciones están dirigidas a un producto y por lo tanto, debieron ser examinadas respecto a los requerimientos de novedad y nivel inventivo.

² Esta distinción la podemos encontrar en cursos sobre patentes dictados por la Doctora ZAMUDIO, Teodora, profesora de la Universidad de Buenos Aires. Publicado en la página www.dpi.bioetica.org/patfondo.htm.

En consecuencia, consideramos que el análisis hecho por el señor Examinador carece de validez, y que las reivindicaciones 1 a 8 debieron ser igualmente examinadas.

2.4.2. La presente solicitud sí tiene nivel inventivo

Los documentos D1, D2 y D3 citados por el señor Examinador no guiarían a una persona versada en la materia a obtener la composición de la presente invención.

En primer lugar, los inhibidores de DPP-IV utilizados en la combinación experimental en el documento D3 (2498423) o son del tipo dipéptido (Val-Pir) o todos (Ejemplo 4, compuestos 82, 119, 120, 122, 229, 267) difieren en al menos tres características estructurales de los inhibidores DPP-IV de la presente solicitud (específicamente en los significados del sustituyente R1, el sustituyente R2 y el grupo piperazino como T1).

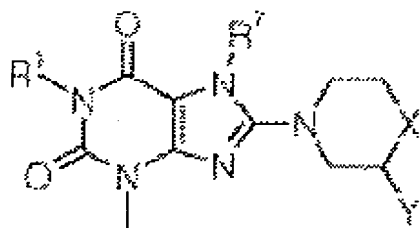
Por lo tanto, es claro que los compuestos de la presente invención son inventivos en sí mismos. Es decir, los documentos citados no hubieran guiado al experto en la materia, de forma directa y sin esfuerzo intelectual alguno, a las composiciones aquí reivindicadas.

Por otra parte, con el fin de demostrar las bondades y mayores beneficios que aportan las combinaciones reivindicadas en la presente solicitud, resaltaré a continuación varios aspectos que demuestran los efectos sorprendentes obtenidos con dichas composiciones.

Como ya se mencionó, todos los inhibidores DPP-IV usados en la combinación experimental en D3 comprenden un grupo piperazino como T1, mientras que los inhibidores DPP-IV del tipo xantino de la presente invención tienen un grupo 3-aminopiperidino en la posición 8, lo cual tiene una influencia positiva y mejorada respecto a la actividad inhibitoria DPP-4 como se verá a continuación.

En este contexto, por ejemplo, la siguiente tabla 1 muestra los resultados de variaciones en N-7 y C-8 de algunos compuestos xantino respecto a la actividad inhibitoria DPP-4, y en particular, el reemplazo del piperazino en C-8 por el grupo 3-aminopiperidino dio como resultado un increíble aumento de la potencia:

Tabla 1. Actividad inhibitoria DPP-4 de xantinos



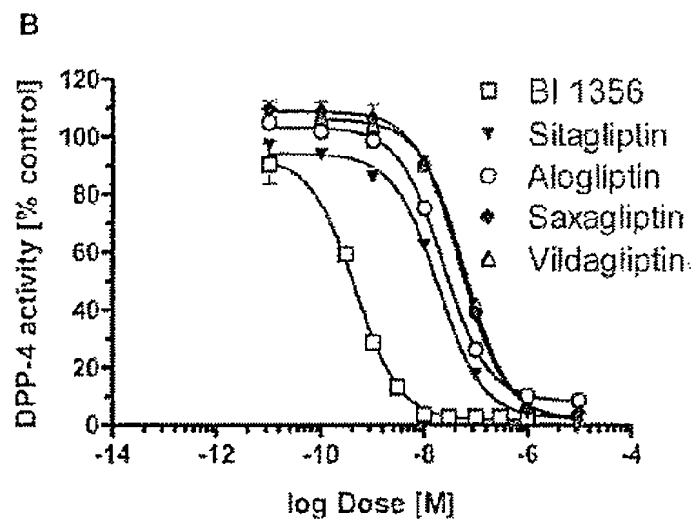
Comp.	R'	R ¹	X/Y	DPP-4 IC ₅₀ (nM)
2	CH ₂ Ph	H	NH/H	3900
5a	CH ₂ Ph	Me	NH/H	2800
5b	CH ₂ CHCMe ₂	Me	NH/H	580
5c	CH ₂ CCMe	Me	NH/H	200
6	CH ₂ Ph	Me	CH ₂ /NH ₂	82
6ac	CH ₂ CHCMe ₂	Me	CH ₂ /NH ₂	35
6bc	CH ₂ CCMe	Me	CH ₂ /NH ₂	88
6ad	CH ₂ CHCMe ₂	CH ₂ Ph	CH ₂ /NH ₂	284
6ae	CH ₂ CHCMe ₂	(CH ₂) ₂ Ph	CH ₂ /NH ₂	56
6af	CH ₂ CHCMe ₂	CH ₂ COPh	CH ₂ /NH ₂	5

A partir de la tabla anterior, se puede apreciar el efecto que tienen las composiciones de la presente invención.

Por otra parte, como lo menciona la descripción de la presente solicitud, los inhibidores DPP IV de las reivindicaciones que se anexan “destacan de inhibidores de DPP IV estructuralmente equiparables, dado que unen un extraordinario poder de acción y duración del efecto con favorables propiedades farmacológicas, selectividad del receptor y un favorable perfil de efectos secundarios o determinan, en combinación con otros principios activos farmacéuticos, inesperadas ventajas o mejoras en la terapia” (página 12).

Por ejemplo, de forma benéfica, la linagliptina (BI 1356), un inhibidor DPP IV de fórmula (I) de esta invención (R1= 4-metil-quinazolin-2-ilmetio, R2 = 3R-amino-piperidin-1-ilo; el primer compuesto mencionado entre los inhibidores DPP IV particularmente preferidos de la presente solicitud), inhibe la actividad DPP-4 in vitro en varios experimentos independientes con valores IC50 de 0.4, 0.5 (Figura 1), 0.9 y 1.1 nM (IC50 media, aproximadamente 1 nM). Cuando se probaron bajo idénticas condiciones experimentales, la vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina y alogliptina exhibieron una eficacia máxima comparable para la inhibición in vitro de la proteasa DPP-4. Sin embargo, la potencia de BI 1356 es mayor que para cada uno de los principales inhibidores de DPP-4, lo que da como resultado valores de IC50 de 19 (sitagliptina), 24 (alogliptina), 50 (saxagliptina), y 62 (vildagliptina) nM, respectivamente (Figura 1).

Figura 1



El compuesto IB 1356 también ha demostrado tener una relación de disminución aproximadamente 10 veces menor que la vildagliptina en la inhibición de la enzima DPP-4.

En ratas HansWistar, la inhibición de DPP-4 24 horas después de la administración de BI 1356 es más profunda que con cualquier otro de los inhibidores DPP-4 sitagliptina, vildagliptina, alogliptina y saxagliptina (Tabla 1).

Tabla 1: Valores ED50 para inhibición de actividad DPP-4 de plasma en ratas HanWistar a diferentes horas luego de la dosificación

	ED ₅₀ Values				
	BI 1356	Saxagliptin	Alogliptin	Vildagliptin	Sitagliptin
			mg/kg		
7 h Postdose	0.3	0.1	0.1	0.5	2.3
24 h Postdose	0.9	2.7	10	14	>80
Ratio 24/7 h	3	27	100	28	>13

En conclusión, la linagliptina (BI 1356), un inhibidor DPP-4 particularmente preferido, utilizado de acuerdo con la presente invención, inhibe la DPP-4 de forma más efectiva y con mayor duración que los otros principales inhibidores de DPP-4 vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina y alogliptina, y por lo tanto, es potente a dosis terapéuticas bajas y con larga duración.

Dichas características son particularmente apropiadas o favorables para los objetivos de la presente invención y por lo tanto, soportan un largo y verdadero perfil clínico de inhibición DPP-4 de 24 horas, una vez al día, y un aumento de los niveles basales de GLP-1 al usar un inhibidor DPP-4 de acuerdo con el presente pliego reivindicatorio. Lo anterior ofrece el potencial de tener tratamientos individualizados más efectivos y/o un control glucémico sostenido, intensivo y mejorado y/o con efectos beneficiosos pancreáticos y/o extrapancreáticos que van más allá de la disminución de la hiperglucemia, lo cual se traduce en mejores usos terapéuticos particulares y/o beneficios (tal como lo relacionado con la protección beneficiosa micro- o macro-vascular), incluyendo, y en particular, combinaciones con otras sustancias activas y sus efectos glucémicos, metabólicos y/o vasculares, que involucran pacientes en riesgo.

Adicionalmente, y de forma beneficiosa, la combinación de un inhibidor DPP-IV de la presente invención junto con otros medicamentos orales antihiperglucémicos son tolerados adecuadamente, de forma general, en los ensayos clínicos, con ninguno o mínimos efectos en el peso corporal (aun cuando se administran en combinación con otros antidiabéticos usualmente asociados a la ganancia de peso), y generalmente están asociados con una muy baja incidencia de hipoglucemia, por ejemplo.

Por ejemplo, para la combinación con metformina, se evaluó la eficacia de cierto inhibidor DPP-4 de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 6-8 y 11, en un estudio de no inferioridad controlado con glimepirida, a doble ciego, de 104 semanas, en pacientes diabéticos tipo 2 con control glucémico insuficiente a pesar de la terapia con metformina. Los pacientes tratados sólo con metformina

comenzaron un periodo de prueba de dos semanas, mientras que los pacientes tratados con metformina y un agente antihiper glucémico adicional comenzaron un periodo de tratamiento de prueba de seis semanas con monoterapia de metformina (dosis mayor o igual a 1500 mg diarios) y reposo farmacológico del otro agente. Después de un periodo de prueba adicional de dos semanas con placebo, aquellos con control glucémico inadecuado (A1C de 6.5% a 10%) fueron aleatorizados 1:1 para la adición de 5 mg de dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I), una vez al día, o glimepirida. Los pacientes que recibieron glimepirida tuvieron una dosis inicial de 1 mg/día y luego se les aumentó la dosis de forma electiva durante las siguientes 12 semanas hasta un máximo de 4 mg/día de acuerdo con la necesidad de optimizar el control glucémico. Posteriormente, la dosis de glimepirida se mantuvo constante, con excepción de la disminución de dosis para prevenir la hipoglucemia.

Después de 52 semanas, dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) y la glimepirida tuvieron reducciones de la línea base en A1C (-0.4% para linagliptina, -0.6% para glimepirida) a partir de una línea base media de 7.7% (Tabla). La diferencia media entre grupos en el cambio HbA1c a partir de la línea base fue 0.2% con intervalo de confianza de 97.5% a dos extremos (0.1%, 0.3%) para la población con intención de tratar utilizando arrastre de la última observación. Estos resultados fueron consistentes con el análisis de los completados.

Los pacientes tratados con dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) como se define en la presente invención exhibieron una disminución media importante del peso corporal de línea base en comparación con una ganancia de peso considerable en los pacientes a los que se administró glimepirida (-1.1 kg vs +1.4 kg $p < 0.0001$).

Tabla: parámetros glucémicos luego de 52 semanas en estudio comparando dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) con glimepirida como terapia complementaria en pacientes inadecuadamente controlados con metformina**

	Compuesto fórmula (I) 5 mg + metformina	Glimepirida + metformina (dosis media glimepirida 3 mg)
AIC (%)		
Número de pacientes	n= 766	n= 761
Línea base (media)	7.7	7.7
Cambio de línea base (media ajustada)	-0.4	-0.6
Diferencia de glimepirida (media ajustada) (CI 97.5%)	--	0.2 (0.1, 0.3)
FPG (mg/dL)		
número de pacientes	n=736	n=731
Línea base (media)	164.1	166.6
Cambio de línea base (media ajustada)	-8.6	-16.2
Incidencia hipoglucemia (%)		
número de pacientes	n= 778	n= 781
Incidencia	5.4*	31.8

*p<0.0001 vs glimepirida
** población con análisis completo usando arrastre de última observación en estudio

Por lo tanto, los pacientes con diabetes tipo 2 tratados con dicho inhibidor DPP-4 de fórmula (I) como se define en el pliego reivindicatorio que anexo a este escrito, exhiben una disminución media importante del peso corporal de línea base comparado con una ganancia de peso en pacientes a los cuales se les administró el medicamento antidiabético glimepirida (-1.1 kg vs. +1.4 kg, p<0.0001).

Adicionalmente, la hipoglucemia es menos frecuente en el grupo de inhibidor DPP-4 de fórmula (I) + metformina que en el grupo de glimepirida + metformina (5.4% vs. 31.8%).

Así, al menos respecto a estos dos aspectos del tratamiento de pacientes diabéticos, la combinación de la presente invención provee un efecto ventajoso e inesperado frente a la terapia existente.

Otro efecto beneficioso y sorprendente es que, ya que el inhibidor DPP-IV de acuerdo con las reivindicaciones 6-8 y 11 (linagliptina) no tiene un efecto inhibitorio significativo sobre el citocroma P450 (CYP) 3A4 y es difícilmente metabolizado en el cuerpo del paciente, es poco probable el riesgo mayor de interacciones con otros medicamentos respectivos. Así, no se requiere un ajuste de dosificación para la co-medicación con inhibidores del CYP3A4 (contrario al otro inhibidor de DPP-IV saxagliptina que necesita un ajuste de dosis si se administra de forma concurrente con medicamentos que inhiben fuertemente el CYP3A4/5).

En general, el mejor balance total entre potencia y las características y las características farmacocinéticas clínicas de distribución, metabolismo y eliminación pueden observarse con la linagliptina (el inhibidor DPP-IV descrito en las reivindicaciones 6-8, 11), sobre la vildagliptina, saxagliptina, sitagliptina y alogliptina.

Finalmente, en los pacientes diabéticos tipo 2 que no están adecuadamente controlados con otro medicamento oral antihiper glucémico, la combinación de un inhibidor DPP-IV de acuerdo con la presente invención con dicho otro medicamento antihiper glucémico proporciona un beneficio terapéutico a dichos pacientes. Especialmente, en los pacientes diabéticos tipo 2 que no están adecuadamente controlados con metformina, la combinación complementaria de linagliptina a la terapia con metformina ya existente da como resultado una mejora significativa clínicamente en el control de la glicemia, sin ganancia de peso o riesgos incrementados de hipoglucemia; así, tal combinación provee ciertamente un efecto "sinérgico" (cooperativo, complementario o mejorador).

Por ejemplo, en un estudio para probar la eficacia y seguridad de la linagliptina en pacientes diabéticos tipo 2 inadecuadamente controlados sólo con metformina, a

177 pacientes con una HbA1C de línea base de 8% a pesar de tomar terapia de metformina, se les asignó recibir un placebo además de la metformina. Otros 523 pacientes con un HbA1C medio de 8.1% a pesar de tomar terapia de metformina, se les asignó recibir 5 mg de linagliptina más metformina. El tratamiento con linagliptina dio como resultado una caída de cerca del 0.54% en HbA1C durante el tiempo del estudio (24 semanas) mientras que aquellos con placebo experimentaron un aumento de cerca de 0.1% en HbA1C, es decir, una diferencia del 0.64%.

Como conclusión, es claro que la presente invención presenta varios efectos inesperados y sorprendentes que no hubieran podido ser derivados de forma directa y sin esfuerzo inventivo, a partir de cualquiera de los antecedentes citados, solos o en combinación.

En consecuencia, un técnico con conocimientos medios en la materia no estaba en condiciones de plantearse el problema, tampoco de resolverlo en la forma en que se reivindica y tampoco de prever el resultado, por lo que la presente solicitud posee la altura inventiva para que se le conceda el privilegio solicitado.

3. Modificación de la solicitud en trámite

Con el objeto de subsanar las objeciones presentadas por su Despacho y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo capítulo reivindicatorio, que comprende un único concepto inventivo, y muestra más claramente el alcance de la invención.

4. De acuerdo con los argumentos y modificaciones presentados con este escrito, la presente solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos exigidos en la Decisión 486 y las objeciones formuladas por el Examinador se ven superadas.

Puesto que se ha dado respuesta a todas las objeciones formuladas por el Examinador, se solicita atentamente proceder al otorgamiento de la solicitud de patente. En este sentido, respetuosamente recordamos al Examinador que la patente no podrá ser negada con base en objeciones diferentes a las expuestas en la acción oficial No. **308**, toda vez que al no haber sido trasladadas a mi representada, dicha decisión violaría tanto el tenor literal del artículo 45 de la Decisión 486 como el derecho constitucional al debido proceso. En este evento, y con base en el inciso 2 del artículo 45, respetuosamente solicitamos al Examinador expedir una nueva acción oficial que permita a mi representada contra argumentar las mismas o modificar la solicitud con el fin de cumplir los requisitos de patentabilidad.

5. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 13 reivindicaciones
- Formulario para modificaciones.

Señor Director,


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

 COLO-09255-0841-110-1
COLO-09255-0264-012-7
COLO-09255-0264-013-5
RBL\RBL\ID-243046\WPCL9255
No. M-2013-243046\RBL

22

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite	
☐ Error material	☒ Modificación a una Solicitud en trámite
☒ Patente de Invención	
☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Registro de Diseño Industrial	
☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados	

2. Datos del solicitante			
Persona Natural ☐		Persona Jurídica ☒	
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH			
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa			
Nombre representante legal			
Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐			
Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____			
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular		Ciudad
Alemania	55216 Ingelheim am Rheim, Alemania		Ingelheim am Rheim
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com		2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 4ª No. 72 –35		Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite**Corrección:****Expediente No** 08.117.646**Aparece****Debe ser****Modificación:****Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 13 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.

Respetuosamente manifiesto que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio originalmente presentado, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y además se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada.

**Modificación al capítulo descriptivo.****Modificación al resumen.****Modificación a los dibujos.****Modificación al solicitante.****5. Anexos**

Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



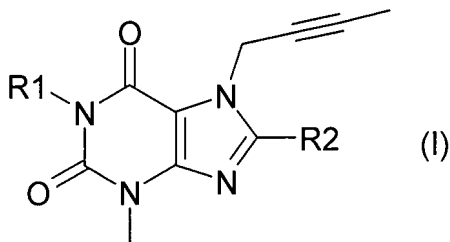
Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma	
Nombre y apellidos	Firma
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
C.C. 35.456.344 DE Usaquén	Tarjeta Profesional 23.555

✓ RBL\RBL\NCA\ID-AF243084\WPCL9255

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de medicamentos, preferiblemente una composición, de un inhibidor de DPP IV de la fórmula (I)



o de una de sus sales, caracterizado porque

R1 significa ([1,5]naftiridin-2-il)metilo, (quinazolin-2-il)metilo, (quinoxalin-6-il)metilo, (4-metil-quinazolin-2-il)metilo, 2-ciano-bencilo, (3-ciano-quinolin-2-il)metilo, (3-ciano-piridin-2-il)metilo, (4-metil-pirimidin-2-il)metilo o (4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metilo y

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-ilo, (2-amino-2-metil-propil)-metilamino o (2-(S)-amino-propil)-metilamino,

en una dosis de 0,5 mg a 50 mg para administración oral, preferiblemente 2,5 mg a 50 mg, particularmente 0,5 a 10 mg (tal como 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg) para administración oral,

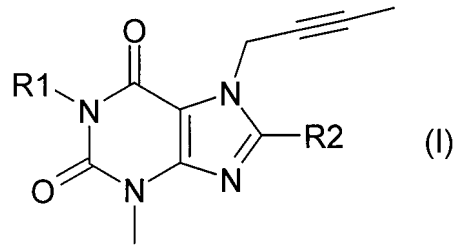
con un principio activo seleccionado del grupo de otros antidiabéticos; principios activos que reducen el nivel de azúcar en sangre; principios activos que reducen el nivel de lípidos en la sangre; principios activos que aumentan el nivel de HDL en la sangre; principios activos que reducen la presión sanguínea; y principios activos que están indicados en el tratamiento de la aterosclerosis u obesidad,

preferiblemente con un principio activo seleccionado de metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs), bloqueadores beta, diuréticos, estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol e inhibidores CETP.

2. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con otro agente antidiabético o un principio activo que reduce la presión sanguínea, preferiblemente con un principio activo seleccionado de metformina, sulfonilureas, nateglinida, repaglinida, tiazolidindionas, bloqueadores de alfa-glucosidasa, insulina y análogos de insulina, GLP-1 y análogos de GLP-1, inhibidores de ACE, bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARBs), bloqueadores beta y diuréticos.

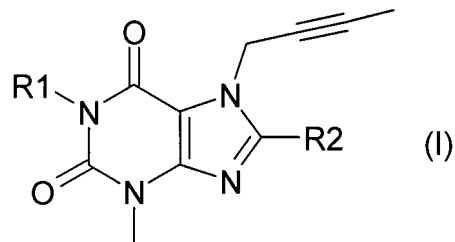
3. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazona, miglitol, atorvastatina, metoprolol, amlodipina, ramipril, valsartan o telmisartan.
4. La combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque es una combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV con metformina, pioglitazon, miglitol, atorvastatina, valsartan o telmisartan.
5. La combinación de medicamentos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el inhibidor de DPP VI se selecciona de
 - 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,
 - 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,
 - 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 - 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
 o una sal terapéuticamente activa del mismo.

6. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor DPP IV con metformina, en donde el inhibidor de DPP IV es de fórmula (I)



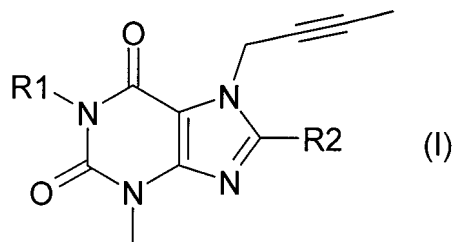
o una de sus sales, caracterizada porque
R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil y
R2 significa 3-(*R*)-amino-piperidin-1-il.

7. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor DPP IV con una glitazona o tiazolidindiona (por ejemplo pioglitazona), en donde el inhibidor de DPP IV es de fórmula (I)



o una de sus sales, caracterizada porque
R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil y
R2 significa 3-(*R*)-amino-piperidin-1-il.

8. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor DPP IV con telmisartan, en donde el inhibidor de DPP IV es de fórmula (I)



o una de sus sales, caracterizada porque
R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil y
R2 significa 3-(*R*)-amino-piperidin-1-il.

9. La combinación de medicamentos de un inhibidor de DPP IV de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 5 con metformina, o una glitazona o tiazolidindiona (por ejemplo pioglitazona), ya sea en una combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido.

10. Una combinación de medicamentos de acuerdo con la reivindicación 1 de un inhibidor de DPP IV seleccionado de

- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(1,5]-naftiridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,
- 1-[(3-ciano-quinolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-(2-ciano-bencil)-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-[(S)-(2-amino-2-metil-propil)-metilamino]-xantina,
- 1-[(3-ciano-piridin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(4-metil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,
- 1-[(quinoxalin-6-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-((R)-3-amino-piperidin-1-il)-xantina,

o una sal terapéuticamente activa del mismo,

en una dosis de 2.5 mg a 50 mg para administración oral,

con metformina, o una glitazona o tiazolidindiona (por ejemplo pioglitazona), ya sea en una combinación libre o en una combinación fijada en un comprimido.

11. La combinación de medicamentos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, 9 o 10, en donde el inhibidor de DPP IV es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il) metil] -3-metil-7-(2-butin-1-il) -8-(3-(R)-amino – piperidin-1-il)-xantino, que tiene la fórmula (I) en la cual

R1 significa (4-metil-quinazolin-2-il)metil, y

R2 significa 3-(R)-amino-piperidin-1-il.

12. La combinación de medicamentos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la forma de una combinación fija, por ejemplo, un comprimido o una cápsula.
13. La combinación de medicamentos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el inhibidor de DPP IV se encuentra en una dosis de 0,5 mg, 1 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg.

RBL\RBL\ID-243047\WPCL9255