

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

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 en esta Superintendencia el 05 de noviembre de 2008, con el N°08-117648-00000-0000, por la sociedad Boehringer Ingelheim International GMBH, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMAS POLIMÓRFICAS", que corresponde a la solicitud internacional PCT/EP2007/054201 del 30 de abril de 2007.

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

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N°11211 y notificado por fijación en lista el 27 de junio de 2012 se requirió ala solicitante en los términos del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, para que presentara respuesta a las observaciones de carácter técnico visibles a folios 89 a 96 del cuaderno administrativo, relacionadas con la patentabilidad o cumplimiento de los requisitos establecidos por esta Decisión, para la concesión de la patente.

CUARTO: Que la solicitante mediante escrito radicado bajo el N° 08-117648-00006-0000 del 01 de noviembre de 2012, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nuevas reivindicaciones 1 a 14 (Fls. 122 a 125) que reemplazan las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se acepta este último capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Adicionalmente la solicitante modifica el título de la invención de la siguiente manera: "UN POLIMORFO DEL COMPUESTO 1-[(4-METIL-QUINAZOLIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-(2-BUTIN-1-IL)-8-(3-(R)-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA".

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

SEXTO: Que las reivindicaciones 1 a 14 contenidas en los folios 122 a 125, no cumplen con el requisito de nivel inventivo. Lo anterior, de acuerdo con las siguientes consideraciones:

6.1. Objeto de la invención.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

medicamento, siendo particularmente las formas polimórficas A, B, C, D y E del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

6.3. Determinación del estado de la técnica.

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 04 de mayo de 2006, que corresponde a la fecha de la prioridad invocada.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	WO2004018468	8-[3-amino-piperidin-1-yl]-xanthines, the production thereof and the use of the same as medicaments.	04/Marzo/2004
D2	Libro	Farmacia Remington	1995

El documento D1¹ divulga el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (pg. 165, compuesto (142), línea 20 – 21).

D2² (Folios 127 a 138) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución entre otras.

6.4. Nivel Inventivo.

Según lo dispuesto en el artículo 18 de la Decisión 486: *"Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica"*.

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

1URL:[http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?](http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A2)

DB=EPODOC&II=0&ND=3&adjacent=true&locale=en_EP&FT=D&date=20040304&CC=WO&NR=2004018468A2&KC=A2.

2 A. R. Gennaro. "Remington Farmacia". 19 ed. Ed. Médica Panamericana. 1995 (folios 127 a 138).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826
Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

piperidin-1-il)-xantina (ver fl. 122)

La tabla siguiente presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en las reivindicaciones 1, 2 y 3, y las reveladas en los documentos D1 y D2, que representan el estado de la técnica:

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

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office³) posición que adoptada por la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

1. Determinación del estado de la técnica más cercano.

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención porque divulga el

3 http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf
Página 3 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

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

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

La diferencia entre la invención definida en las reivindicaciones 1, 2 y 3 y el compuesto del documento D1, consiste en que revelan las formas polimorfas A, B y C que están caracterizadas por sus diagramas de polvo por rayos X y sus puntos de fusión.

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

Según la descripción de la solicitud el efecto técnico que se obtiene con las formas cristalinas A, B y C no se puede determinar porque no se suministra información que permita establecerlo.

4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.

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

5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.

De acuerdo con la información suministrada en la descripción, las figuras 1 - 6 representan el termoanálisis de la forma anhidra A/B, el diagrama DSC cíclico de transición enantriópica, el diagrama de difracción de rayos X de las formas A, B y C anhidra y el termoanálisis de la forma C del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, objeto de la presente solicitud, que si bien no se encuentran divulgados en el estado de la técnica, dicha información es simplemente una manera de caracterización del cristal y no permite establecer que se haya resuelto algún problema mediante esta estructura cristalina, o que la misma posea un efecto sorprendente o inesperado en relación con el compuesto ya conocido.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestran las ventajas relacionadas con propiedades mejoradas de las nuevas formas cristalinas del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina reclamado en la actual solicitud, con respecto al compuesto previamente divulgado en D1.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D2, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras, y es además una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se incluyen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos con el fin de evitar su inestabilidad o falta de efectividad. Dentro de estos estudios, se investiga habitualmente (i) la cantidad de polimorfos que existen, (ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, (iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, (iv) solubilidades, (v) método de preparación de cada forma, (vi) efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (folio 131, página 1913 ambas columnas), y una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas (folio 133, página 1915 columna izquierda).

También es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en D1 ya se divulgó el compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, y que en D2 se conoce que el fenómeno de polimorfismo se da ampliamente en los medicamentos de uso farmacéutico, esta persona se encontraría motivada a utilizar métodos como los revelados en D2 para identificar las formas polimórficas de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizadas por métodos de cristalografía conocidos (D2: ver folios 133 a 135). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de las formas polimórficas A, B y C reclamadas en la actual solicitud envuelvan actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de las formas cristalinas reclamadas y caracterizadas mediante la técnica de DRX, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas polimórficas A – C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina con respecto al compuesto conocido con anterioridad (D2) que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con sus propiedades fisicoquímicas.

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

De acuerdo con lo expuesto, las reivindicaciones 1 – 3 y 6 – 14 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

La reivindicación 4 consiste en un procedimiento para preparación de la forma polimorfa C de 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizado porque:

- (a) 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en metanol,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40 – 60 °C,
- (c) se mezcla con un disolvente tal como terc-butilmetileter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primeramente a 15 – 25 °C y, a continuación, a 0 – 5 °C,
- (e) los cristales se filtran con succión y
- (f) se secan a vacío a una temperatura de 70 °C.

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

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

El efecto que logra incluir esta característica es que proporcionan un método de obtención del polimorfo I de 11β(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9,-dien-3-ona.

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

Sin embargo, es de conocimiento común de la persona del oficio normalmente versada en la materia que una forma de obtener polimorfos consiste en el empleo de técnicas de cristalización y re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes (entre los más usados encuentran las mezclas agua/etanol) y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente donde la agitación es necesaria y es un factor que determina la obtención de las formas cristalinas)⁴. Además, también es bien conocido que entre los varios métodos para obtener un crecimiento simple de los cristales, la utilización de soluciones de crecimiento de baja temperatura (como la señalada en la Reivindicación 4) ocupa un lugar destacado debido a su versatilidad y simplicidad.

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

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

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

Por lo anterior, la Reivindicación 4 y su dependiente 5 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

Por otra parte, en su respuesta la solicitante argumenta que las formas polimorfas anhidras que se reivindican no resultan obvias para la persona medianamente versada en la materia a la luz de lo revelado en el arte previo y que se conoce muy bien que el arte del polimorfismo es imprevisible, que la producción reproducible de un polimorfo específico de un compuesto no resulta una tarea de rutina y que tampoco es predecible el número de polimorfos que pueden ser obtenidos o en cual forma. Al respecto, esta Superintendencia reitera al solicitante que no es posible concluir que el simple hallazgo e identificación de una nueva forma cristalina, en este caso las formas polimorfas A, B y C del compuesto 1-[(4-metil-quinzolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, envuelva actividad inventiva, pues la molécula misma ya había sido sintetizada con anterioridad; es decir, la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y caracterizada mediante las técnicas de DRX diagrama DSC y los termoanálisis de las formas polimorfas A, B y C, no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto asociado no fue demostrado en la descripción de la solicitud, comoquiera que no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar las ventajas reales de las formas polimorfas reclamadas, con respecto a la forma ya conocida con anterioridad, que permita probar un efecto realmente inesperado asociado una mejora en sus propiedades, siendo en consecuencia tan solo estructuras polimórficas alternativas que no solucionan ningún problema técnico.

Este Despacho reconoce que el establecimiento de las condiciones para lograr una estructura cristalina de un compuesto conocido requiere una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, lo que asegura la reproducibilidad del método para la preparación de cierta forma específica; sin embargo la especificación y control de factores como el solvente y su pureza, el grado de agitación de la solución, la temperatura, la saturación la solución, la tasa de enfriamiento necesaria, los métodos de aislamiento entre otras, resultan ser destrezas básicas para cualquier persona con formación en el campo químico-farmacéutico (D2: Folios 127 a 138).

Por otra parte, esta Superintendencia manifiesta que las formas polimorfas A, B y C reivindicadas

Página 7 de 8

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 74826

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/08-117648

son el resultado de un trabajo rutinario o habitual, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador), es determinar si el compuesto de la solicitud, puede existir en otras formas cristalinas y para esto ya se tienen procedimientos establecidos (D2: Folios 127 a 138), más aún, teniendo en cuenta ni en la descripción de la solicitud, ni en la respuesta del solicitante, se demostró un efecto técnico generado por la obtención de dichas formas cristalinas.

RESUELVE:

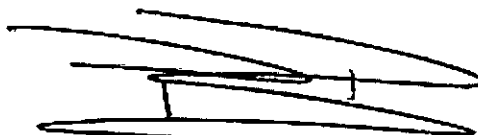
ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada " UN POLIMORFO DEL COMPUESTO 1-[(4-METIL-QUINZOLIN-2-IL)METIL]-3-METIL-7-(2-BUTIN-1-IL)-8-(3-(R)-AMINO-PIPERIDIN-1-IL)-XANTINA ".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la sociedad Boehringer Ingelheim International GMBH, 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. el 30 Nov 2012

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctora

LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

cavelier@cavelier.com

clientes@cavelier.com

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez ✓

Revisó: Gloria Jacqueline Alfonso Rozo ✓

Revisó: Jose Luis Salazar Lopez ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓