

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SI
CARRERA 4 No.
BOGOTÁ 8, COL

Teléfono: (57-1) 347 3611

57 11 211 8650

4

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648- -00006-0000

Fecha: 2012-11-01 16:54:41

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 444 RESPUESTAREQUE

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 45

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

Trámite : 011
Evento : 378
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. **08.117.648**
Asunto : Solicitud de patente para: **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**
Solicitante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
Fecha solicitud : 05 de noviembre de 2008

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **11211** notificado por fijación en lista del 27 de junio de 2012.

2. Mediante memorial radicado el día 20 de septiembre de 2012 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **11211**.

3. Mediante oficio No. **11211** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones relativas a un uso

El Examinador indica que el uso de la reivindicación 11 no es patentable, de acuerdo con el Artículo 14 de la Decisión 486.

3.2 De la solicitud de patente

3.2.1 Título

Se solicita modificar el título para que refleje con claridad el objeto reivindicado.

3.2.2 Reivindicaciones

De manera resumida, el Examinador ha expuesto lo siguiente:

- Reivindicaciones 1, 3, 5, 7 y 8: deben contener la información del patrón de difracción de rayos X.
- Reivindicación 2: no es concisa porque la descripción hace referencia a un valor de 11,59Å, mientras que la reivindicación menciona 11,49 Å.
- Reivindicación 3: no es clara por cuanto hace alusión al método de obtención de la forma A.
- Reivindicación 4: algunos de los valores reportados no se encuentran de acuerdo con los valores reportados en la descripción.
- Reivindicación 12: no es clara, toda vez que debería hacer referencia a las formas polimórficas A, B y C, en las cantidades correspondientes para el medicamento.

3.3 Análisis de patentabilidad

3.3.1 Nivel inventivo

Para la evaluación de este requerimiento se citan los documentos D1: WO 2004018468 y D2: Remington, que corresponde a un libro texto guía de química farmacéutica. El Examinador considera que la obtención de los polimorfos de la presente invención resultan obvios para una persona medianamente versada en la materia, en vista de los documentos mencionados.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desea presentar las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite

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 pliego reivindicatorio conformado por 14 reivindicaciones y un nuevo título para la solicitud.

Así, siguiendo las amables sugerencias del Examinador, se han introducido las siguientes modificaciones al pliego reivindicatorio:

- Se ha modificado el pliego reivindicatorio definiendo con claridad el patrón de difracción de rayos X para las formas polimorfas de la invención. Para este propósito, se ha incorporado el contenido de la reivindicación 2 en la reivindicación 1, el contenido de la reivindicación 4 en la reivindicación 3 y el contenido de la reivindicación 6 en la reivindicación 5.
- Se ha corregido el valor señalado por el Examinador para la reivindicación 2.
- Las reivindicaciones 7, 8 y 12 no se incluyen.
- Las reivindicaciones restantes, así como sus dependencias han sido reenumeradas consecuentemente.
- Se introducen nuevas reivindicaciones 7 y 8, las cuales dependen de las reivindicaciones 1 y 2, respectivamente. Esta modificación está basada en el contenido de la descripción y particularmente en la figura 1 (termoanálisis de A/B), con la información relacionada con la temperatura de transformación y con los diagramas de polvo por rayos X/reflejos en rayos X de la figura 3/tabla 1 y figura 4/tabla 3 de las formas A y B.
- Se introducen nuevas reivindicaciones 9 y 10, las cuales encuentran soporte en la descripción, páginas 6 y 8 (tablas 2 y 4).
- Se introducen nuevas reivindicaciones 11 y 12, las cuales encuentran soporte en la descripción, página 1.
- Se introducen nuevas reivindicaciones 13 y 14, las cuales encuentran soporte en la descripción, página 3, líneas 8 a 16 y páginas 6 y 8 (tablas 2 y 4).

Igualmente, el título de la solicitud ha sido modificado para reflejar con claridad la materia reivindicada, el nuevo título es:

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

De otro lado, se desea manifestar que los valores para d en la reivindicación 4 (nueva reivindicación 2) no han sido modificados, toda vez que la objeción formulada por el Examinador a este respecto es injustificada. El espíritu, alcance y enseñanza de la presente invención está claramente definida y revelada por la descripción y las reivindicaciones para la persona medianamente versada en la materia. No obstante, la descripción debe servir para que la persona medianamente versada en la materia interprete las reivindicaciones. Esta persona sabe cómo interpretar dichos parámetros (tal como por ejemplo dentro de los límites de la

exactitud en la medida) en el contexto y la enseñanza de la presente invención y también reconocería las características inherentes de los parámetros de rayos X mencionados.

Por todo lo anterior, se considera que las reivindicaciones se presentan en concordancia con las disposiciones actuales y que las objeciones formuladas por el Examinador en cuanto a la claridad y concisión de estos capítulos se ven superadas.

Finalmente, deseamos poner de presente, que a pesar de eliminar materia del pliego reivindicatorio, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre la misma y 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.

4.2 Argumentos a favor del nivel inventivo de la solicitud

El artículo 18 de la Decisión 486 señala lo siguiente:

Artículo 18.- 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.

Consecuentemente, 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, a partir de un conocimiento medio en dicho campo, le permitan llegar de manera obvia a la invención reivindicada. Adicionalmente se considera que una mejora sustancial, un efecto inesperado o una ventaja con respecto al arte previo es un indicio de nivel inventivo, por cuanto aporta un salto tecnológico en la regla técnica.

Respecto a lo anterior, el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina ha expuesto en la Interpretación Prejudicial del proceso 13-IP-2010:

“En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no es consecuencia clara y directa de dicho estado”.[señalado fuera del texto]

Por lo anterior, se entiende que para que una persona medianamente versada en la materia pudiera derivar de manera obvia una invención, requeriría simplemente aplicar sus conocimientos técnicos. En contraste, todo aquello que va más allá de la simple aplicación de los conocimientos técnicos y que no ha sido revelado en el estado de la técnica, debe ser considerado inventivo.

De manera particular, el INSTRUCTIVO PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD recientemente publicado por su Despacho menciona:

*Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo. Pero, **si gracias a su estructura cristalina, el polimorfo reivindicado soluciona de manera inesperada el problema técnico objetivo, por ejemplo porque presenta una eficacia farmacéutica superior a la de sus pares amorfos o a las de otros cristales, el polimorfo se considerará inventivo.***

*Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, enfrentada al problema técnico de obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido o modificar el polimorfo o el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, **entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo.***

[negrita fuera del texto]

En vista de lo anterior, respetuosamente nos apartamos de la opinión del Examinador, por cuanto consideramos que las formas polimorfas anhidras que se reivindican no resultan obvias para la persona medianamente versada en la materia, a la luz de las enseñanzas del estado de la técnica.

En particular y en línea con las disposiciones actuales en relación con el análisis de nivel inventivo de una solicitud, se entiende que una posibilidad vaga y general de esperanza respecto a que algo (dentro de muchas alternativas) pueda suceder, no puede resultar un estándar válido para determinar la obviedad de una solicitud de patente.

Por el contrario, de hecho, el documento Caira et al. (c.f. ISR) menciona las dificultades conocidas y las no predecibles asociadas con la investigación y desarrollo de formas polimórficas en estado sólido (ver página 164, línea 16f).

En general, las dimensiones de la red cristalina específica de un polimorfo y las propiedades asociadas con éstas, así como el método para producir esta red cristalina no son predecibles.

Adicionalmente, no resulta necesariamente un tarea de rutina de la persona medianamente versada en la materia, la producción reproducible de un polimorfo específico de un compuesto y tampoco es predecible el número de polimorfos que pueden ser obtenidos o en cual forma (por ejemplo en forma pura o mezclada, o tal vez junto con otros polimorfos), si es que existe una forma cristalina para el compuesto.

Incluso, hay compuestos para los cuales no es posible obtener una forma polimorfa y hay otros para los cuales solamente es posible obtener una mezcla de forma polimorfa y amorfa.

Además, aún si la persona medianamente versada en la materia pudiera predecir que las formas cristalinas o polimorfas existen para un compuesto específico, no existe una enseñanza general que permita esperar (o predecir) las propiedades, efectos y rendimiento, así como su impacto en términos del uso, tal como el proceso de preparación, estabilidad, seguridad y/o efectividad de las mismas o de un medicamento que las comprende.

En consecuencia, no existe una enseñanza clara y obvia que le permita a la persona medianamente versada en la materia definir y seleccionar de manera inevitable, evidente y lógica las formas cristalinas específicas o polimorfos y cómo obtenerlos, teniendo las propiedades y utilidades que se describen en la descripción, con una expectativa razonable de éxito para resolver el problema técnico.

Igualmente, la presente invención provee un efecto técnico inesperado por sí mismo, lo cual no hubiese sido evidente a partir de la información del arte previo a la presente solicitud.

Por lo tanto, la combinación de las enseñanzas de D1 y D2 no lleva de manera obvia a una persona medianamente versada en la materia a obtener formas polimorfas como las reivindicadas, la cuales se caracterizan por particularidades técnicas descritas con claridad en el pliego reivindicatorio y mucho menos su método de obtención.

4.3 Conclusión

El documento D1, el documento D2 o su combinación, no resultan anterioridades válidas capaces de afectar el nivel inventivo de la forma cristalina y del método de la presente solicitud.

Por lo tanto, consideramos que el Examinador está pasando por alto el hecho de que el inventor en el momento de solucionar el problema técnico de la solicitud tuvo que emplear habilidad inventiva, pues la presente invención no resulta de la mera extrapolación de las enseñanzas del arte previo, como se afirma. Se está desconociendo el mérito investigativo empleado y que está aportando una ventaja al arte previo.

Dicho mérito investigativo ha sido reconocido por distintas oficinas internacionales de patentes, quienes han otorgado el privilegio de patente para una invención equivalente. Tal es el caso de las oficinas de patentes de Estados Unidos, patente No. US7990269 (B2) y China, patente No. CN101305299 (B).

4.4 Presentación de una solicitud divisional

En virtud del artículo 36 de la Decisión 486, en donde se establece que el solicitante podrá dividir su solicitud en dos o más fraccionarias en cualquier momento del trámite, mientras no implique una ampliación de la materia inicialmente solicitada, se presenta junto con el presente documento una solicitud de división de la materia de la presente solicitud, la cual no amplía la materia inicialmente solicitada.

Por consiguiente, se solicita atentamente dar trámite a esta solicitud divisional.

4. 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 para las reivindicaciones 1 a 14. 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. 11211, 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 14 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones en solicitud pendiente
- Recibo por concepto de presentación de cuatro (4) reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$120.000
- Formulario de división de solicitud en trámite
- Memoria descriptiva para la solicitud divisional
- Pliego reivindicatorio para la solicitud divisional conformado por 12 reivindicaciones
- Recibo por concepto de presentación de solicitud
- Recibo por concepto de presentación de dos reivindicaciones adicionales a la décima por valor de \$60.000
- Copia simple del poder y de la sustitución de poder otorgada a mí favor, para lo cual solicito me sea reconocida personería y así continuar con el trámite de este asunto en favor de la sociedad solicitante.

Señor Director,


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

COLO-09255-0841-112-7
COLO-09255-0841-172-1
 JMS\JMS\ID-229168\WPCL9255
No. M-2012-229168\JMS

 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

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

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/Pais de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Alemania	55216 Ingelheim am Rheim	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 08.117.648

Aparece

Debe ser

Modificación:**Modificación al capítulo reivindicatorio.**

Presento nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 14 reivindicaciones 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 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 Título**

Solicito respetuosamente a su despacho tener en cuenta que el nuevo título de esta solicitud de patente ha quedado como sigue: **“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”.**

5. Anexos

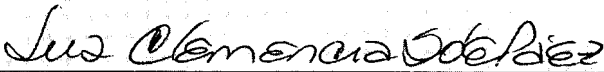
Poder, si fuere el caso.



Documento que contiene las modificaciones o correcciones.



Comprobante de pago por 4 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$120.000.

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

 JMSINCA\WPCL9255\ID-229275



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ 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 Rhein	Ingelheim am Rhein
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

CONVERSION

Expediente

De:
A:

DIVISION

Expediente : 08.117.648

De:
A:

FUSION

Expediente

De:
A:

5. Comprobante de Pago No 12-113757 Fecha: 2010/10/30
Comprobante de Pago No 12-113772 Fecha: 2010/10/30

6. Anexos

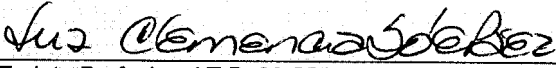
☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 60.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma 
C.C. 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **08.117.648**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11211 notificado por fijación en lista del 27 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **08.117.648**.

Reivindicaciones

1. Forma polimorfa A anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,

caracterizada porque funde a 206 ± 3 °C y

porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,59 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å .

2. Forma polimorfa B anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,

caracterizada porque a una temperatura de 10-40°C se transforma reversiblemente en la forma polimorfa A de la reivindicación 1 y

porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.

3. Forma polimorfa C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina,

caracterizada porque a una temperatura de 30-100°C pierde agua y en el diagrama DSC a aproximadamente 150°C y 175°C presenta otros efectos térmicos y

porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.

4. Procedimiento para la preparación de la forma polimorfa C según la reivindicación 3, caracterizado porque

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-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-butilmetiléter,

- (d) la suspensión resultante se enfria 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.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque a continuación de la etapa (a) la solución caliente se filtra.
6. Medicamento que contiene el compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes, caracterizado porque contiene al menos 0,1% a 0,5% de una de las formas polimorfas A, B, o C de las reivindicaciones 1 a 3.
7. Polimorfo A según la reivindicación 1, en donde el de polvo por rayos X está sustancialmente libre de los reflejos característicos del polimorfo B, según la reivindicación 2.
8. Polimorfo B según la reivindicación 2, en donde el de polvo por rayos X está sustancialmente libre de los reflejos característicos del polimorfo A, según la reivindicación 1.
9. La forma polimorfa A anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada por sus dimensiones de red:

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P
a:	16,16(2) Å
b:	17,02(1) Å
c:	18,18(2) Å
β:	100,95(6) °
Volumen de la celda:	4907(11) Å ³

10. La forma polimorfa B anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada por sus dimensiones de red:

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P2 ₁ /c (# 14)
a:	15,23(1) Å
b:	16,94(1) Å
c:	18,79(1) Å
β:	95,6(2) °
Volumen de la celda:	4823(3) Å ³

11. Un medicamento preparado a partir de la forma polimorfa A anhidra según la reivindicación 1.
12. Un medicamento preparado a partir de la forma polimorfa B anhidra según la reivindicación 2.
13. Un medicamento que contiene la forma polimorfa A anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada por sus dimensiones de red:

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P
a:	16,16(2) Å
b:	17,02(1) Å
c:	18,18(2) Å
β:	100,95(6) °
Volumen de la celda:	4907(11) Å ³

junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes, en donde dicho medicamento contiene al menos 0,1% a 0,5% del polimorfo A.

14. Un medicamento que contiene la forma polimorfa B anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada por sus dimensiones de red:

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P2 ₁ /c (# 14)
a:	15,23(1) Å
b:	16,94(1) Å
c:	18,79(1) Å
β:	95,6(2) °
Volumen de la celda:	4823(3) Å ³

junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes, en donde dicho medicamento contiene al menos 0,1% a 0,5% del polimorfo B.

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

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 12 - 110648

Bogotá D.C., Octubre 24 de 2012 - 08:15:05

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	495413192	23/10/2012	29.505.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

COLO:09255-841-112-7

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 24 de 2012 - 08:15:12

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

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite				
☐	Conversión	☒	División	☐	Fusión
☒	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 _____												
<table><tr><td>Nacionalidad/País de constitución</td><td>Dirección y domicilio del titular</td><td>Ciudad</td></tr><tr><td>Alemania</td><td>55216 Ingelheim am Rhein</td><td>Ingelheim am Rhein</td></tr><tr><td>Dirección electrónica</td><td>No. Fax</td><td>Número telefónico</td></tr><tr><td>clientes@cavelier.com</td><td>2 11 86 50</td><td>3 47 36 11</td></tr></table>		Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad	Alemania	55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein	Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico	clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad											
Alemania	55216 Ingelheim am Rhein	Ingelheim am Rhein											
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

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : 08.117.648
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-113757 Fecha: 2010/10/30
Comprobante de Pago No 12-113772 Fecha: 2010/10/30

6. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☒ Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$ 60.000

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia de Paez</i>
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. **08.117.648**. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 11211 notificado por fijación en lista del 27 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 05 de noviembre de 2008 y la prioridad que allí se reivindica el 04 de mayo de 2006.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. **08.117.648**.

Formas polimorfas

La invención se refiere a modificaciones cristalinas polimorfas de un inhibidor de DPP-IV, a su preparación y utilización para la preparación de un medicamento.

La enzima DPP-IV, también conocida bajo la referencia CD26, es una proteasa de la serina, que en el caso de proteínas con un radical prolina o alanina en el extremo N-terminal favorece la separación de dipéptidos. Los inhibidores de DPP-IV influyen por ello sobre el nivel plasmático de péptidos bioactivos, incluido el péptido GLP-1. Los compuestos de este tipo son interesantes para la prevención o el tratamiento de enfermedades o estados que están relacionados con una actividad de DPP-IV incrementada o que se pueden evitar o moderar por reducción de la actividad de DPP-IV, especialmente de diabetes mellitus tipo I o tipo II, prediabetes, o reducción de la tolerancia a la glucosa.

En el documento WO 2004/018468 se describen inhibidores de DPP-IV con valiosas propiedades farmacológicas. Un ejemplo de los inhibidores que allí se dan a conocer es 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina.

En el marco de la presente invención se encontró, que 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina puede adoptar diferentes modificaciones polimorfas y que el compuesto preparado en WO 2004/018468 a la temperatura ambiente se presenta como una mezcla de dos polimorfos enantiotrópicos. La temperatura a la cual se modifican entre sí se sitúa en $25 \pm 15^\circ\text{C}$ (véanse Figuras 1 y 2).

La forma pura de alta temperatura (polimorfo A), que se puede obtener calentando la mezcla a temperaturas $>40^\circ\text{C}$, funde a $206 \pm 3^\circ\text{C}$. En el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 3) esta forma muestra reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å (véanse también Tablas 1 y 2).

La forma polimorfa A anhidra se puede preparar de manera que

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo en etanol absoluto y eventualmente se filtra,

- 2 -

- (b) la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría hasta el inicio de la cristalización,
- (c) se diluye con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la mezcla de disolvente se filtra con succión, y
- 5 (e) la forma polimorfa A se seca a vacío a 45 °C.

La forma de temperatura baja (polimorfo B) se obtiene por enfriamiento a temperaturas <10°C. En el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 4) esta forma muestra reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å (véanse también Tabla 3 y 4).

- 10 La forma polimorfa B anhidra se puede preparar de manera que
- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se disuelve en etanol absoluto y se calienta a reflujo y, eventualmente, se filtra,
- (b) la solución caliente o, respectivamente, el filtrado caliente se enfría para la
- 15 cristalización por debajo de una temperatura de 10°C,
- (c) se diluye con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (d) la mezcla de disolvente se filtra con succión, y
- (e) la forma polimorfa se seca a vacío a una temperatura menor que 10°C .

- 20 Otra forma polimorfa (polimorfo C) muestra en el diagrama de polvo por rayos X (véase Figura 5) reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å (véase también Tabla 5).

La forma polimorfa C se obtiene, cuando

- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se disuelve en metanol y se calienta a reflujo y, eventualmente, se
- 25 filtra en presencia de carbón activo,
- (b) la solución metanólica se enfría a una temperatura de 40-60°C,
- (c) se mezcla con un disolvente tal terc-butilmetiléter o diisopropiléter,
- (d) la suspensión resultante se enfría primero lentamente a 15-25°C y más tarde a 0-5°C,
- 30 (e) los cristales formados se filtran con succión y nuevamente se vuelven a lavar con terc-butilmetiléter o diisopropiléter, y
- (f) los cristales así obtenidos se secan a vacío en la estufa de secado a una temperatura de 70°C .

- 3 -

Una forma polimorfa más (polimorfo D) funde a 150 ± 3 °C. Esta forma polimorfa se obtiene, cuando se calienta la forma polimorfa C a una temperatura de 30-100°C o, respectivamente, cuando se seca a esa temperatura.

Finalmente, también hay una forma polimorfa E, la cual funde a una temperatura de 175 ± 3 °C. La forma polimorfa E anhidra se forma cuando se funde la forma polimorfa D. En el caso de seguir calentando, a partir de la masa fundida cristaliza la forma polimorfa E.

Las formas polimorfas así obtenidas, igualmente que la mezcla de formas polimorfas de los dos polimorfos A y B descrita en el documento WO 2004/018468, se pueden utilizar para la preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o tolerancia reducida a la glucosa, con artritis reumatoide, adipositas u osteoporosis causada por calcitonina, así como de pacientes que fueron sometidos al trasplante de un aloinjerto. Estos medicamentos contienen junto a una o varias sustancias de soporte inertes al menos 0,1% a 0,5%, preferentemente al menos 0,5% a 1,5% y, de modo particularmente preferido, al menos 1% a 3% de uno de las formas polimorfas A, B, o C.

Los siguientes ejemplos deben ilustrar con más detalle la invención.

Ejemplo 1 **Cristalización de la forma polimorfa A**

La sustancia bruta 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butil-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina se calienta a reflujo con 5 veces su cantidad en etanol absoluto, y la solución caliente se clarifica por filtración sobre carbón activo. Después de que el filtrado se enfríe a 20 °C y se inicie la cristalización, se diluye con terc-butilmetiléter al doble de volumen. A continuación, la suspensión se enfría a 2°C, se sigue agitando durante 2 horas, se separa por filtración con succión y se seca a vacío a 45°C en la estufa de secado.

La forma polimorfa A funde a 206 ± 3 °C. En el diagrama DSC se puede observar otra débil señal endotérmica a aproximadamente 25 °C. En este caso, se trata de una transición de fase sólido-sólido totalmente reversible entre las dos modificaciones cristalinas enantiotrópicas A y B. Por encima de esta temperatura de transición, la forma A es la modificación termodinámica estable, por debajo de esta temperatura de transición la forma B es la modificación termodinámica estable.

La Figura 2 muestra un diagrama DSC cíclico en el que se pasó un total de 3 veces por la transición de fase desde -40 °C hacia 120 °C y viceversa. Durante el calentamiento se observa en este caso la transición de fase como señal endotérmica y, de forma correspondiente, como señal exotérmica durante el enfriamiento. En el primer ciclo de calentamiento la transición de fase se puede observar también como señal endotérmica doble o, respectivamente, como señal muy ancha, en todos los demás ciclos la señal aparece como señal endotérmica o, respectivamente exotérmica muy fuerte, según que se caliente o se enfríe.

10 Tabla 1: Reflejos de rayos X indicados hasta 30 ° 2 Θ con intensidades as) para la forma polimorfa A anhidra

2 Θ [°]	Intensidad I/I _o [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
5,56	1	15,89	1	0	0	-0,008
7,18	32	12,31	0	1	1	0,005
7,62	100	11,59	1	1	0	0,007
8,49	20	10,41	-1	1	1	0,002
9,91	24	8,92	0	0	2	0,003
10,41	18	8,49	0	2	0	0,024
11,18	24	7,91	2	0	0	0,038
11,63	41	7,60	-1	1	2	0,003
12,37	59	7,15	-1	2	1	-0,003
13,19	6	6,71	1	2	1	-0,014
13,45	3	6,58	-2	0	2	0,007
14,05	6	6,30	2	1	1	0,011
14,38	6	6,16	0	2	2	0,003
14,71	10	6,02	-1	2	2	-0,008
15,26	13	5,80	2	2	0	0,001
15,76	10	5,62	-1	1	3	0,008
16,09	1	5,51	1	2	2	-0,010
16,32	1	5,43	2	0	2	0,035
16,69	4	5,31	2	2	1	-0,007
17,03	3	5,20	-1	3	1	0,026
17,63	6	5,03	1	3	1	0,006
18,17	5	4,88	-1	2	3	-0,004

- 5 -

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
18,78	7	4,72	-1	3	2	-0,014
19,30	1	4,60	-2	3	1	-0,019
19,61	2	4,52	-3	2	1	0,036
19,86	20	4,47	-2	2	3	0,040
20,29	10	4,37	2	0	3	0,019
20,57	4	4,31	0	1	4	0,006
21,12	1	4,20	3	0	2	0,048
21,57	12	4,12	-2	1	4	0,028
22,46	10	3,96	1	4	1	0,035
23,03	35	3,86	4	1	0	0,022
23,39	21	3,80	-1	4	2	0,019
24,08	2	3,69	-3	1	4	-0,006
24,51	1	3,63	-4	0	3	0,036
24,91	10	3,57	-2	4	2	0,003
25,14	39	3,54	3	1	3	0,043
25,69	36	3,47	-3	3	3	0,041
26,68	3	3,34	0	5	1	0,035
26,90	2	3,31	3	4	0	0,027
27,10	2	3,29	0	2	5	0,030
27,42	3	3,25	4	3	0	0,006
28,19	2	3,16	-1	5	2	-0,035
28,54	2	3,12	3	0	4	0,047
28,94	11	3,08	0	4	4	-0,036
29,18	5	3,06	-4	3	3	0,017
29,50	4	3,03	-1	0	6	0,041
30,18	7	2,96	-1	5	3	-0,042

Tabla 2: Dimensiones de la red de la forma A anhidra

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P
a:	16,16(2) Å
b:	17,02(1) Å
c:	18,18(2) Å
β:	100,95(6) °
Volumen de la celda:	4907(11) Å³

Ejemplo 2 **Cristalización de la forma polimorfa B**

5 La forma polimorfa B se obtiene por enfriamiento de la forma A del Ejemplo 1 a temperaturas <10 °C.

Tabla 3: Reflejos de rayos X indicados hasta 30 ° 2 θ con intensidades (normalizadas) para la forma B anhidra

2 θ [°]	Intensidad I/I _o [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
5,82	3	15,17	1	0	0	-0,007
7,04	33	12,55	0	1	1	0,001
7,82	100	11,3	1	1	0	-0,004
8,84	11	10	-1	1	1	0,001
9,44	40	9,36	1	1	1	0,011
10,62	14	8,32	-1	0	2	0,013
10,79	24	8,19	0	1	2	-0,005
11,82	39	7,48	-1	1	2	-0,003
12,64	53	7	-1	2	1	-0,009
13,07	11	6,77	1	2	1	-0,006
13,24	6	6,68	-2	1	1	0,004
14,04	16	6,3	2	1	1	0,003
15,23	17	5,81	-2	1	2	0,003

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
15,70	22	5,64	2	2	0	0,016
16,38	2	5,41	0	3	1	-0,010
16,73	6	5,3	2	2	1	0,008
17,67	8	5,02	0	2	3	0,014
18,16	3	4,88	-1	2	3	0,005
18,33	9	4,84	3	1	0	0,016
18,48	10	4,8	-3	1	1	-0,003
18,97	15	4,68	0	0	4	-0,001
19,56	6	4,54	1	3	2	0,013
20,00	17	4,44	2	1	3	0,000
20,42	9	4,35	1	0	4	0,009
20,76	4	4,27	3	0	2	-0,014
20,97	4	4,23	0	4	0	0,010
21,07	5	4,21	1	1	4	-0,009
21,22	12	4,18	0	3	3	0,001
21,40	7	4,15	3	2	1	0,004
21,66	4	4,1	-1	3	3	0,018
21,98	7	4,04	2	2	3	-0,003
22,16	10	4,01	-3	1	3	0,008
22,97	3	3,87	1	2	4	-0,006
23,58	43	3,77	-2	3	3	-0,003
23,78	15	3,74	-2	2	4	-0,004
24,05	6	3,7	4	1	0	-0,002
24,29	8	3,66	-2	4	1	-0,008
24,46	5	3,64	3	3	1	0,018
24,71	7	3,6	0	3	4	0,001
24,96	23	3,56	2	3	3	-0,001
25,45	12	3,5	-2	4	2	-0,010
25,75	35	3,46	4	2	0	0,011
25,99	4	3,43	3	2	3	0,014

2 Θ [°]	Intensidad I/I ₀ [%]	d _{hkl} [Å]	Indicación			d _{exp-calc} [Å]
			H	k	l	
26,15	6	3,41	3	3	2	0,010
26,57	12	3,35	-2	3	4	-0,001
26,82	4	3,32	-3	2	4	0,011
27,20	6	3,28	1	2	5	-0,010
27,43	4	3,25	-2	4	3	-0,003
27,60	3	3,23	-2	2	5	-0,005
28,19	4	3,16	3	4	1	0,010
28,40	15	3,14	0	4	4	-0,013
28,64	12	3,11	0	0	6	0,016
29,18	6	3,06	-4	3	2	0,004
29,42	2	3,03	1	4	4	0,002
29,99	10	2,98	0	5	3	-0,008
30,77	3	2,9	-4	3	3	0,018

Tabla 4: Dimensiones de la red de la forma B anhidra

Simetría:	monoclínica
Grupo espacial:	P2 ₁ /c (# 14)
a:	15,23(1) Å
b:	16,94(1) Å
c:	18,79(1) Å
β:	95,6(2) °
Volumen de la celda:	4823(3) Å ³

5 Ejemplo 3 **Cristalización de la forma polimorfa C**

La sustancia bruta 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina (26 kg) se calienta a reflujo con 157 l de metanol, se mezcla con 1,3 kg de carbón activo y después de una agitación de 30 minutos se filtra y se vuelve a lavar con 26 l de metanol. A partir del filtrado se separan por
10 destilación 122 l de metanol, el residuo se enfría a continuación a 45-55°C. Al residuo se añaden 52 l de terc-butilmetiléter en el espacio de 30 minutos. A

continuación se sigue agitando a 45-55°C durante 60 minutos. Durante este tiempo tiene lugar la cristalización. En el espacio de 30 minutos se añaden a la suspensión otros 78 l de terc-butilmetiléter y, a continuación, se sigue agitando aún durante 60 minutos a 45-55°C. Se diluye hasta 4 veces su volumen. La suspensión se enfría lentamente a 15-25°C y a esta temperatura se sigue agitando durante una noche. Después de enfriar la suspensión a 0-5°C se filtran con succión los cristales, se vuelven a lavar con 2 porciones de terc-butilmetiléter y se secan a vacío en la estufa de secado a 70°C.

10 Tabla 5: Reflejos de rayos X hasta 30 ° 2 Θ con intensidades (normalizadas) para la forma C anhidra

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
3,38	26,16	4
6,85	12,90	100
7,18	12,31	11
7,52	11,74	14
7,96	11,10	36
9,80	9,02	3
11,11	7,96	2
11,58	7,64	3
12,30	7,19	5
13,30	6,65	16
13,75	6,44	26

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
14,38	6,16	17
14,74	6,01	11
14,95	5,92	10
15,63	5,66	6
16,28	5,44	5
17,81	4,98	10
18,33	4,83	6
18,75	4,73	15
20,51	4,33	8
20,77	4,27	8
21,47	4,14	3

2 Θ [°]	d _{hkl} [Å]	Intensidad I/I _o [%]
21,96	4,05	4
22,59	3,93	26
23,76	3,74	29
24,68	3,60	6
25,01	3,56	7
25,57	3,48	4
25,96	3,43	4
26,93	3,31	18
27,22	3,27	13
27,92	3,19	10

Ejemplo 4 Cristalización de la forma polimorfa D

15 La forma polimorfa D se obtiene, cuando la forma polimorfa C del ejemplo 3 se calienta a una temperatura de 30-100°C o, respectivamente, cuando se seca a esa temperatura.

Ejemplo 5 Cristalización de la forma polimorfa E

La forma polimorfa E anhidra se origina cuando se funde la forma polimorfa D. En el caso de seguir calentando, a partir de la masa fundida cristaliza la forma polimorfa E.

5

En el diagrama DSC de la forma C se puede observar toda una serie de señales. La señal más fuerte es el punto de fusión de la forma A anhidra a aproximadamente 206 °C, la cual se origina durante el experimento DSC. Antes del punto de fusión se puede observar una serie de otras señales endotérmicas y exotérmicas. Así, por ejemplo, una señal endotérmica muy ancha y muy débil entre 30 y 100°C, la cual corre paralela con la principal pérdida de peso en la termogravimetría (TR). A partir de un experimento de acoplamiento TG/IR se puede deducir la información de que en este intervalo de temperatura sólo se evade agua de la muestra.

10

Un diagrama de polvo por rayos X, el cual se tomó de una muestra atemperada a 100 °C, muestra otros reflejos de rayos X que el material de partida, lo cual lleva a la conclusión de que en el caso de la forma C se trata de una fase hidratada con una estequiometría situada en algún punto en el ámbito de un semihidrato o un monohidrato. En el caso de la muestra atemperada se trata de otra modificación D anhidra, la cual sin embargo sólo es estable bajo condiciones anhidras. La forma D funde a aproximadamente 150 °C. A partir de la masa fundida cristaliza otra modificación cristalina anhidra E, la cual al seguir calentando funde a aproximadamente 175°C. A partir de la masa fundida de la forma E cristaliza finalmente la forma A. La forma E es igualmente una modificación cristalina metaestable, la cual sólo aparece a elevadas temperaturas.

15

20

25

30

Reivindicaciones

1. Forma polimorfa A anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 206 ± 3 °C.
2. Forma polimorfa A según la reivindicación 1, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,49 Å, 7,60 Å, 7,15 Å, 3,86 Å, 3,54 Å y 3,47 Å .
3. Forma polimorfa B anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque a una temperatura de 10-40°C se transforma reversiblemente en la forma polimorfa A de la reivindicación 1.
4. Forma polimorfa B según la reivindicación 3, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 11,25 Å, 9,32 Å, 7,46 Å, 6,98 Å y 3,77 Å.
5. Forma polimorfa C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque a una temperatura de 30-100°C pierde agua y en el diagrama DSC a aproximadamente 150°C y 175°C presenta otros efectos térmicos.
6. Forma polimorfa C según la reivindicación 5, caracterizada porque en el diagrama de polvo por rayos X presenta, entre otros, reflejos característicos con los siguientes valores de d: 12,90 Å, 11,10 Å, 6,44 Å, 3,93 Å y 3,74 Å.
7. Forma polimorfa D anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina caracterizada porque funde a 150 ± 3 °C.

- 12 -

8. Forma polimorfa E anhidra del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, caracterizada porque funde a 175 ± 3 °C.
- 5 9. Procedimiento para la preparación de la forma polimorfa C según la reivindicación 5, caracterizado porque
- (a) 1-[(4-metil-quinazolin-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,
- 10 (c) se mezcla con un disolvente tal como terc-butilmetiléter,
- (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.
- 15 10. Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque a continuación de la etapa (a) la solución caliente se filtra.
11. Uso de una forma polimorfa A, B, o C del compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina para la
- 20 preparación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo I y tipo II, prediabetes o tolerancia reducida a la glucosa, artritis reumatoide, adipositas u osteoporosis causada por calcitonina, así como de pacientes que fueron sometidos a un trasplante de aloinjerto.
- 25 12. Medicamento que contiene el compuesto 1-[(4-metil-quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina junto a una o varias sustancias de soporte y/o diluyentes inertes, caracterizado porque contiene al menos 0,1% a 0,5% de una de las formas polimorfas A, B, o C.
- 30

Resumen

FORMAS POLIMORFAS

La invención se refiere a modificaciones cristalinas polimorfas de 1-[(4-metil-
5 quinazolin-2-il)metil]-3-metil-7-(2-butin-1-il)-8-(3-(R)-amino-piperidin-1-il)-xantina, a
su preparación y uso para la preparación de un medicamento.

10

15

20

25

30



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA
MUNICH

Nr. 169

El Cónsul General de Colombia

CERTIFICA

Que el Dr. Hanns Paul Tüttenberg -----, quién autentica la firma del signatario en el presente documento, ejercía en la fecha allí indicada las funciones de Presidente del Tribunal Regional -en Mainz.

Que la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, domiciliada en 55216 Ingelheim am Rhein, Registro Mercantil Nr. HR B 1063 del Juzgado Municipal de Bingen está constituida y ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de la República Federal de Alemania.

Que los señores Dr. DIETER LAUDIN Y Dr. GERHARD HUBER

quien(es) firman el presente documento tiene (n) facultad legal suficiente para representar a la mencionada firma y otorgar poderes en su nombre.

Que ha tenido a la vista la documentación que prueba lo anterior.

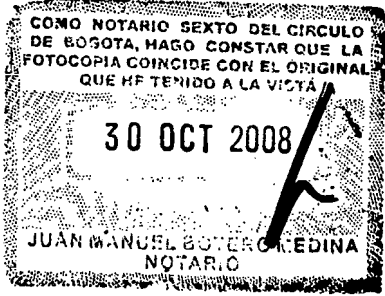
Munich, 18 de Diciembre de 1995


RICARDO MOSQUERA MESA
CONSUL GENERAL DE COLOMBIA



Derechos para la Nación US \$ 6.-
Fondo Rotatorio US \$ 100.-
Tasa consular US \$ 1 x DM 1,60 = DM 169.60

PAGADO



BOEHRER SEAL INCORPORATED



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

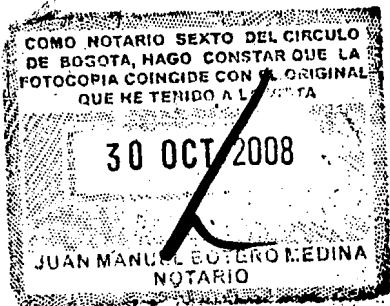
[Signature]
05/11/08

COPIA FIDELICAMENTE
DOCUMENTADA DE
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

10/ENE-04 A 11:44

DIRECCIÓN DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



COPIA FIDELICAMENTE
DOCUMENTADA DE
1-04-5133-0000
Resolución No. 57 de 1994

AVE. 37
BOGOTÁ
EDIFICIO SIX
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, S. COLOMBIA

37

For patents, utility models, industrial designs
trademarks, commercial names, trade emblems
slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños
industriales, marcas de fábrica, nombres
comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

9255
0569

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH
of/domiciliado (s) en D-55216 Ingelheim am Rhein,
GERMANY

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832;
GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa.
31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados
en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a
lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de
Comercio, el primero como principal y los demás como
suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en
todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para
recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o
extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al
principal en caso de ausencia o impedimento temporal o
definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el
segundo representante suplente haya de reemplazar al primero,
o el tercero al segundo. En tales casos, el representante
principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos,
declararán su intención de no ejercer la representación
mediante declaración autenticada por Notario Público en
Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul
de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento,
con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare
definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la
ausencia o impedimento del representante principal, o de su
primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la
representación, en su orden, uno u otros según el caso,
asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese
momento el ejercicio de la representación por el primero,
segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba
nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra)
propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo
efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me
(nos) representen ante cualesquiera entidades o personas,
ejercen o no jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como
los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los
siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas
comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades
vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso,
cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el
registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de
competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u
observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la
protección de secretos industriales, y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos
relacionados con estos derechos; acciones y procesos que
promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los
asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato,
transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes
oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543
of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN
CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO
FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa.
23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the
first as principal and the others as alternates, in the order of
their appointment, as our representatives for all industrial
property matters with faculty to receive notifications and to
appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall
replace the principal in case of his absence or of temporal or
definitive impediment. The same rule will apply when the
second alternate representative is to replace the first one, or
when the third is to replace the first or second alternates in their
turn, or both of them, second. In such cases, the principal
representative, or the first or second alternates in their turn, or
both of them, shall state their intention not to act as
representatives through a declaration given before a Notary
Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official
or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the
appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees
were to be definitely absent, the following alternate shall take
his place. When the absence or impediment of the principal
representative, or of the first or second alternate in their turn
ceases, the representation can be taken again in their sequence,
by the principal, the first or second alternate depending on case,
and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the
representation by the first, second or third alternates in their
turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the
above-named attorneys-at-law so that they may obtain the
protection of my (our) industrial property and against the
unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent me (us) before any authorities or persons,
with or without jurisdiction, specially those administrative,
administrative contentious and judicial, as well as before
Arbitration Court, in all matters concerning the following: a)
Obtainment of patents, utility models and industrial designs;
the registration of trademarks, collective, defensive and service
marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal
varieties and denominations of origin; its renewal, assignment,
change of name or domicile, voluntary cancellation; and the
registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of
unfair competition, protection to the consumer, oppositions or
observations, administrative or Court cancellation, nullity,
infringement, granting of licenses, the action for writ
mandamus, the protection of trade secrets, and in general the
civil, penal, and administrative suits relating to those rights;
actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And
that in all the above matters they may substitute this Power of
Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case,
desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by
representatives.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH

In/en

ppa.

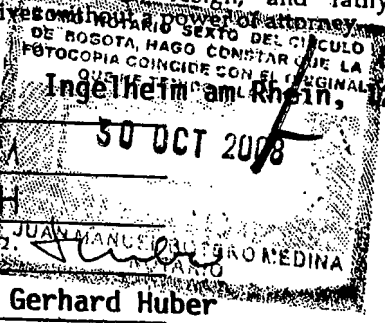
ppa.

Dr. Dieter Laudien

Dr. Gerhard Huber

Signature

Firma

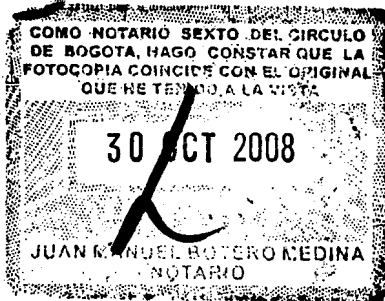


LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

que a consular certificate on (1) (2) at it is in actual exercise of the persons who execute the to do so. To this effect, please prove the above facts (1) (2)

UR. Nr. 2659 / 95 V.

Vorseitige, vor mir gefertigte Namensunterschriften der Herren:

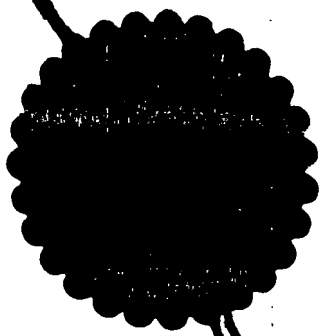
1. Dr. Dieter L a u d i e n, Dipl.-Chemiker, wohnhaft in 55127 Mainz,.
2. Dr. Gerhard H u b e r, Rechtsanwalt, wohnhaft in 55411 Bingen,

- mir bekannt -

beglaubige ich hiermit.

Gleichzeitig bescheinige ich aufgrund heutiger Einsichtnahme in das Handelsregister des Amtsgerichts Bingen, daß die Firma Boehringer Ingelheim International GmbH mit Sitz in Ingelheim am Rhein im Handelsregister des Amtsgerichts Bingen unter HR B 1063 eingetragen ist und daß die Herren Dr. Laudien und Dr. Huber als Prokuristen gemeinschaftlich zur Vertretung der Gesellschaft berechtigt sind.

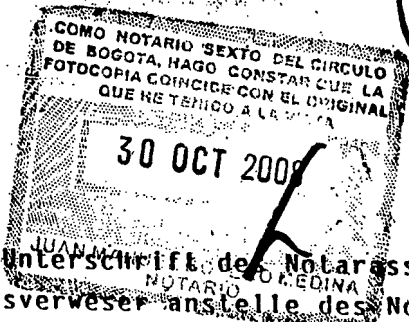
Ingelheim am Rhein, den 12. Dezember 1995/hün



[Signature]
Notariatsverweser
anstelle des Notars
Prof. Dr. Weirich in Ingelheim



- 910 E 1 -



Die Echtheit vorstehender Unterschrift des Notarassessors Dr. Peter Wirth - Notariatsverweser anstelle des Notars Prof., Dr. Weirich in Ingelheim und die Echtheit des beigedruckten Dienst - ~~scheins~~ - siegels werden hierdurch bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Vorgenannte zur Vornahme der Amtshandlung gesetzlich befugt war.

Kostenberechnung:
Gebühr für Legalisation
(Wert: DM 5.000,-)
JVKostO. v. 26.7.1957
BGBl. I S. 861
DM
Mainz, den 13. DEZ. 1995
[Signature]
Landgericht



Mainz, den dreizehnten Dezember neunzehnhundertfünfundneunzig
Der Präsident des Landgerichts
[Signature]
(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)

TRADUCCION OFICIAL No. 5133

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

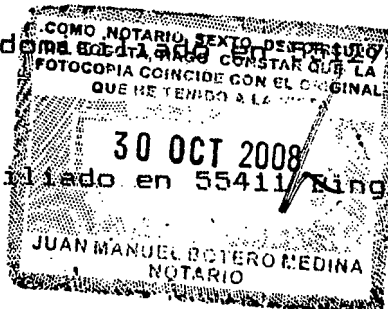
(A continuación del poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO FERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555; domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, por la BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH, domiciliada en D-55216 Ingelheim am Rhein, RFA, a través de sus representantes los Srs. Dr. Dieter Laudien y Dr. Gerhard Huber:)

Legalización

Protocolo notarial No. 2659/95 v

Certifico la autenticidad de las firmas antecedentes puestas ante mí por los señores:

1. Dr. Dieter Laudien, Dipl. Chim., de Mainz,
 2. Dr. Gerhard Huber, abogado, domiciliado en 55411 Riegen
- a quienes conozco en persona.



Igualmente certifico, por haber examinado en la fecha el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen, HR B 1063, que la firma Boehringer Ingelheim International GmbH, domiciliada en Ingelheim am Rhein, está inscrita bajo el No. HR B 1063 en el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Bingen y que los señores Dr. Laudien y Dr. Huber, en su calidad de apoderados, están facultados para representar conjuntamente a la sociedad.

Ingelheim am Rhein, 12 de diciembre de 1995/hün

Fdo.: firma ilegible

(Hilo y oblea roja en relieve:)

El notario suplente.

El notario suplente - Ingelheim

del notario de Ingelheim

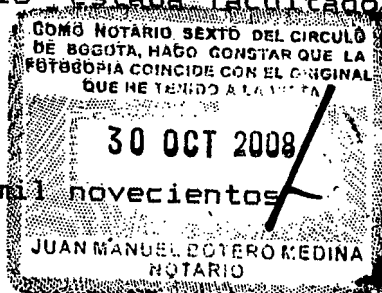
Prof. Dr. Weirich

(dos sellos redondos en tinta del Tribunal Regional de Mainz)

910 E 1

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del Dr. Peter Wirth, como notario suplente del Prof. Dr. Weirich, notario de Ingelheim, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Mainz, trece de diciembre de mil novecientos
noventa y cinco



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE
El Presidente del Tribunal Regional
(E) Fdo.: firma ilegible

(Dr. Hanns Paul Tüttenberg)
CONCIDE CON LA REGISTRACION DE LA FIRMA
EN ESTA NOTARIA

Costas

Derechos de legalización
(Valor: DM 5.000,--)
JVKostO del 26 de julio 1957
Gacetas Oficial I Pag. 861
DM 20,--
Mainz, 13 de diciembre de 1995
Fdo.: firma ilegible
Inspector

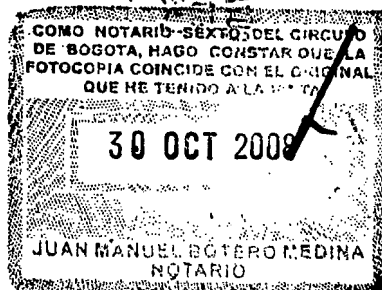
EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el
Consulado de Colombia en Munich bajo el No. 1 de 1 de
diciembre de 1995, y por el Ministerio de Relaciones Exteriores
de Colombia bajo el No. 051606 del 4 de enero de
Pagados derechos y Fondo Rotatorio US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los
archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 6 de enero de 1996.

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL

Ministerio de Justicia



COMO NOTARIO SEXTO ENCARGADO DE SANTAFE
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

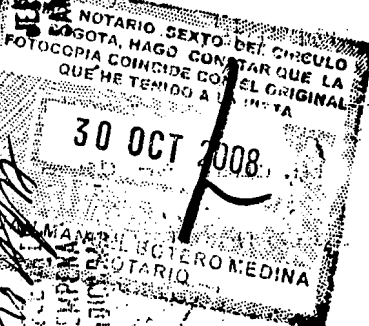
C. C. _____
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLA)
EN ESTA NOTARIA.
09 ENE 1996
SANTAFE DE BOGOTA C.C.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TERCERO

1996 ENE 10 A 11:33

SECRETARÍA DE LEGISLACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

CUYA FIRMA Y SELLO
COINCIDE CON LA REGISTRADA
LAS FIRMAS INDICADAS

TELEFAX: (57) (1) 37 9850
TELEX: 45479 CAVE CO
12317407375 CAVE UC

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 49, No. 72-35
BOGOTA 8, COLOMBIA

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE
TELEFONO (57) (1) 2120100
CABLES: CAVELEYES

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

Poderdante: BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el: 12-12-95.

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

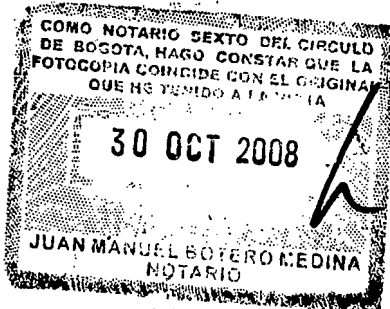
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá,,D. C. 11 ENE 1996

Ante M, PABLO MENDEZ BARAJAS S.

NOTARIO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE BOGOTA.

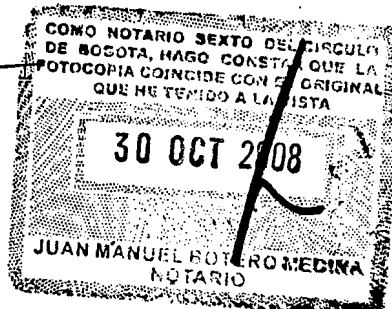
Compareció(eron)

quien(es) exhibió(ron) la(s) C.

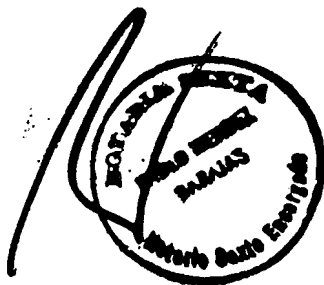
y la(s) Libreta(s) Militares)

domiciliado(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparecen(n) en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta Diligencia.



Emili Ferrer



43

2

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

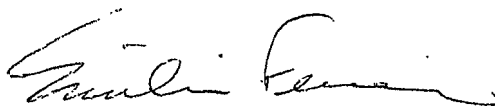
Poderdante : BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

Poder conferido el : 12/12/1995

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

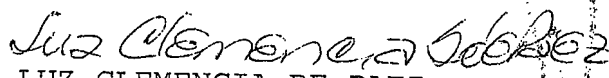


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

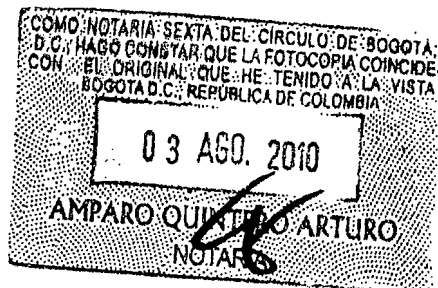
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

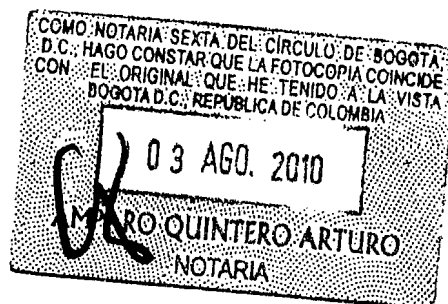
T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C.
 Ante el **03 NOV 2009**
 NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE
 BOGOTÁ D.C.
 Compareció (eron) *Amirio Fierro*
para Clemencia de
para
 Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
C.C. 74.58.019-142
C.C. 35.456-0470223
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Emilia Guevara
Luz Clemencia Solórzano



44

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

RECIBO DE CAJA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 12 - 113757

Bogotá D.C., Octubre 30 de 2012 - 17:34:23

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	446253931	30/10/2012	18.070.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
			\$590.000.00

SON: QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648- -00006-0000

Fecha: 2012-11-01 16:54:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 45

0020:09255-841-0172-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 30 de 2012 - 17:34:29

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

RECIBO DE CAJA

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

No. 12 - 113772

Bogotá D.C., Octubre 30 de 2012 - 17:34:23

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	446253931	30/10/2012	18.070.400.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
2 50005-01-01	SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	60.000.00
				\$60.000.00

SON: **SESENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-117648-00006-0000

Fecha: 2012-11-01 16:54:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 45

001091255-841-0172-1

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 30 de 2012 - 17:34:29