

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-49261 -

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

en ejercicio de sus facultades legales, en especial de las conferidas en el numeral 26 del artículo 3° del Decreto 4886 de 2011, y

CONSIDERANDO:

PRIMERO: Que mediante escrito radicado en esta Superintendencia el 27 de abril de 2010, con el N° 10-049261-00000-0000, por la(s) sociedad(es) Abbvie INC, entró a fase nacional la solicitud de patente de invención titulada "FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA", que corresponde a la solicitud internacional PCT/US2008/079441 del 10 de octubre de 2008.

SEGUNDO: Que el extracto de esta solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial N° 628 del 20 de mayo de 2011, sin que se hubieran presentado oposiciones por parte de terceros.

TERCERO: Que realizado el examen de fondo mediante Oficio N° 17896, notificado por fijación en lista el 09 de octubre de 2012, se requirió a la 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, 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° 10-049261-00011-0000 del 18 de febrero de 2013, respondió oportunamente el requerimiento formulado y presentó nueva(s) reivindicación(es) 1 y 2 que reemplaza(n) las originalmente presentadas, atendiendo de esta manera las observaciones efectuadas en el examen de fondo. Se aceptó el nuevo capítulo reivindicatorio presentado, comoquiera que se ajusta a las prescripciones contenidas en el artículo 34 de la Decisión 486.

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 y 2, 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 la necesidad de suministrar formas cristalinas de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida que se puedan

Página 1 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-49261

elaborar de manera reproducible. Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, la cual cuando se mide a -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial P43212 con radiación a $0.7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por los parámetros de valores reticulares a, b y c de $8,218 \text{ \AA} \pm 0.002 \text{ \AA}$, $8,218 \text{ \AA} \pm 0.002 \text{ \AA}$ y $36,06 \text{ \AA} \pm 0,01 \text{ \AA}$, respectivamente, y valores α , β y γ de 90° .

6.2. Determinación del estado de la técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 12 de octubre de 2007, que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de cual se invoca prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontró (encontraron) el (los) siguiente(s) documento(s) que anticipa(n) el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	US2006229289	"1H-benzimidazole-4-carboxamides substituted with a quaternary carbon at the 2-position are potent PARP inhibitors"	12/Octubre/2006
D2	Artículo	"Cristalline Solids"	2001

El documento D1 ¹ divulga (reivindicaciones 11 y 17) el compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

El documento D2 ² 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, así como su caracterización mediante los parámetros de red a, b y c y los respectivos valores de α , β y γ .

6.3. 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"*.

1URL:http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/biblio?CC=US&NR=2006229289&KC=&FT=E&locale=en_EP.

2 Vippagunta S, et al; "Cristalline Solids"; Advanced Drug Delivery Reviews; (48); 2001; págs. 3 – 26. Trasladado en el examen de fondo.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-49261

En el presente caso, el cristal reclamado en la solicitud no tienen nivel inventivo, teniendo en cuenta que la reivindicación 1 se refiere a: “*forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, la cual cuando se mide a -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial P43212 con radiación a 0.7107 Å, se caracteriza por los parámetros de valores reticulares a, b y c de 8,218 Å ± 0.002 Å, 8,218 Å ± 0.002 Å y 36,06Å ± 0,01Å, respectivamente, y valores α, β y γ de 90°*” (Ver pág. 6 del radicado N° 10-049261-00011-0000)

La siguiente tabla presenta la comparación entre las características técnicas esenciales de la solicitud estudiada, mencionadas en la reivindicación 1, y las reveladas en el (los) documento(s) D1 y D2 que representa(n) el estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2
Forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida.	Compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (reivindicaciones 11 y 17)	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.
cuando se mide a -100°C en el sistema cristalino tetragonal y grupo espacial P43212 con radiación a 0.7107 Å, se caracteriza por los parámetros de valores reticulares a, b y c de 8,218 Å ± 0.002 Å, 8,218 Å ± 0.002 Å y 36,06Å ± 0,01Å, respectivamente, y valores α, β y γ de 90°	No menciona	Enseña la caracterización de formas cristalinas mediante los parámetros de red a, b y c y los respectivos valores de α, β y γ.

Aproximación método problema-solución para polimorfos (formas cristalinas)

1. Determinación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga el compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (reivindicaciones 11 y 17).

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 la reivindicación 1 y el compuesto del documento D1, consiste en que revela de manera específica una forma cristalina caracterizada por los

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-49261

parámetros de red del sistema cristalino monocíclico.

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 logra la diferencia es proporcionar una forma cristalina de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida con distintas propiedades físicas y mecánicas.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo a solucionar con base en el estado de la técnica más cercano:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de obtener formas cristalinas del compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida con distintas propiedades físicas y mecánicas.

5. Comprobación de la solución al problema técnico objetivo de la solicitud:

En ninguna parte de la descripción se encuentra soporte de las propiedades físicas y mecánicas superiores de la forma cristalina respecto del compuesto del estado del arte. Por lo anterior, no se puede comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud porque no se realiza una comparación técnica de las propiedades del compuesto de la invención y del estado de la técnica más cercano que pueda ser reproducido por la persona del oficio versada en la materia.

Por lo tanto se puede concluir que no existe un efecto técnico probado, porque no se demuestra las ventajas en las propiedades físicas y mecánicas de la forma cristalina del compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida reclamada en la actual solicitud, con respecto a la forma sólida del mismo compuesto divulgada en D1.

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

De tal manera que 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 (pág. 4). Una vez establecido que el compuesto (en este caso aplicable al compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida) presenta polimorfismo, existen procedimientos con los cuales

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-49261

el preformulador puede preparar las diversas formas en cantidades más grandes para su evaluación adicional y adecuarlas para incorporar en las formas posológicas.

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 divulga una forma sólida de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, 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 (pág. 5-6 y 13-14). De tal manera, no es posible concluir que la identificación de la forma cristalina 1 reclamada en la actual solicitud envuelva actividad inventiva, como quiera que la molécula misma ya era conocida con anterioridad; es decir, la identificación de la forma cristalina reclamada y caracterizada ya sea mediante los parámetros a, b y c y los respectivos valores de α , β y γ o caracterizada por la técnica 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 la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida con respecto a la forma sólida del mismo compuesto conocido con anterioridad en D1 que permita probar, un efecto realmente inesperado asociado con las propiedades físicas y mecánicas.

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 compuesto (2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida divulgado en D1, con el fin de determinar la existencia de la forma cristalina 1 del 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, tal como la reivindicada.

De acuerdo con lo expuesto, la reivindicación 1 y su dependiente 2 no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

La solicitante argumenta en su oficio bajo el radicado No 10-049261-00011-0000, que el nivel inventivo de la presente invención esta dado porque la forma cristalina 1 reclamada son el resultado de un estudio cuidadoso y amplio de una serie de factores y condiciones que en primer lugar no pueden ser obviamente derivados a partir de los documentos D1 y D2 citados y en segundo lugar permiten la obtención de estructuras cristalinas reivindicadas que son bien definidas y perfectamente reproducibles de tal manera que el inventor tuvo que escoger y ensayar condiciones tales como: i) el solvente, ii) la temperatura, iii) velocidad de agitación iv) enfriamiento/calentamiento y v) cambio de pH entre otras condiciones para su preparación.

Frente a estos argumentos esta Superintendencia se permite precisar a la solicitante que

Página 5 de 7

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

Rad. PCT/10-49261

una invención de este tipo no puede encontrar nivel inventivo en simples modificaciones y condiciones que se deben tener en cuenta para la obtención de una forma cristalina de un principio activo ya conocido, pues para cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia una forma de obtener polimorfos (formas cristalinas) consiste en el empleo de técnicas tales como por ejemplo calentamiento de un solvato que contiene dicho principio activo para su obtención por cristalización o re-cristalización, que se basan ya sea en la disolución de la molécula en diferentes solventes y/o en cambios de temperatura (por calentamiento y remoción del solvente para la obtención de las formas cristalinas deseadas)³ y el control de la velocidad de agitación, lo cual no constituye nivel inventivo alguno sino que por el contrario tales métodos son tan comunes en el campo químico-farmacéutico que prácticamente constituyen los métodos de obtención más deseados por su economía y conveniencia.⁴

Ahora bien, en este punto es necesario resaltar lo que se mencionó en la aproximación (método problema-solución), en cuanto a que a partir de lo divulgado en el capítulo descriptivo no existe evidencia o soportes que sustenten que la forma cristalina de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida presenta ventajas cuando se compara con el mismo compuesto ya divulgado en el estado de la técnica y que aporten o contribuyan al nivel inventivo de la presente solicitud. Es más, no se evidencian otras propiedades fisicoquímicas ventajosas tales como, por ejemplo, velocidad de disolución (relacionada con la biodisponibilidad), estabilidad térmica y mecánica, higroscopicidad, entre otras, que indiquen que la forma cristalina 1 pueda tener un efecto técnico superior respecto del 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida ya conocido en el estado de la técnica cercano y por lo tanto no existe evidencia suficiente para reconocer el nivel inventivo de la solicitud.

En conclusión, teniendo en cuenta que los argumentos de la solicitante no desvirtúan de manera alguna las objeciones a la patentabilidad ya sustentadas, el Superintendente de Industria y Comercio,

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Denegar la patente de invención a la creación titulada "FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA".

ARTÍCULO SEGUNDO: Notificar el contenido de la presente resolución a la(s) sociedad(es) Abbvie INC, entregándole(s) copia de la misma y advirtiéndole(s) que contra ella(s) procede el

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

4. Govindhan D. et al, "Springer Handbook of Crystal Growth" Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2010; pgs. 75-76, 566.

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RESOLUCIÓN No: 43120

Por la cual se deniega una patente de invención

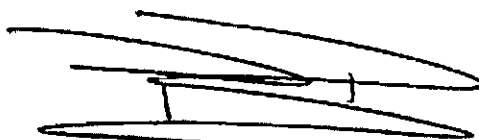
Rad. PCT/10-49261

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 cinco (5) días hábiles siguientes a ella.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá D.C., el 25 Jul 2013

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO,



PABLO FELIPE ROBLEDO DEL CASTILLO

Doctor(a)

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

info@castellanosyco.co

Elaboró: Nelson Ricardo Velasco Gonzalez ✓

Revisó: Lyna Del Carmen Mordecay Dunoyer ✓

Revisó: María Del Socorro Pimienta Corbacho ✓

Aprobó: Jose Luis Londoño Fernandez ✓