



No. 10-049261- -00011-0000

Fecha: 2013-02-18 16:10:58 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 6

Señor Director

División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

E. S. D.

Re.: Expediente **No. 10 049261**

Solicitud de Patente de invención para: **“FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA”**

Solicitante: **ABBVIE INC**

RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO

Yo, **Margarita Castellanos Abondano**, identificada como aparece al pie de mi firma, atentamente me permito presentar respuesta al oficio **No.17896** notificado por fijación en lista del 9 de octubre de 2012, estando dentro del término de la prórroga solicitada el 3 de enero de 2013, en los siguientes términos:

De la solicitud de patente

Su Despacho concluye que el pliego reivindicatorio de la presente solicitud de patente no cumple con las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486.

Con el fin de atender las observaciones formuladas a este respecto, y de acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486, se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones como sustituto del

anteriormente presentado. De tal manera que, las objeciones formuladas a este respecto se deben tener por superadas de la siguiente manera:

- Se ha redactado nuevamente el pliego reivindicatorio, de conformidad con las sugerencias del Señor Examinador con el fin de hacer claridad sobre la materia que se solicita proteger y el alcance de la misma.
- En particular, las reivindicaciones 2 y 4-7 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio y la reivindicación original 3 (nueva reivindicación 2) ha sido modificada para que dependa de la reivindicación 1.
- El término "aproximadamente" se ha eliminado de las reivindicaciones 1 y 3. Por lo tanto, la objeción formulada a este respecto se debe tener por superada.

Así entonces, teniendo en cuenta las anteriores aclaraciones y las modificaciones efectuadas al capítulo reivindicatorio, consideramos que las objeciones que por claridad hizo su Despacho quedan superadas ya que el nuevo capítulo reivindicatorio se encuentra redactado en los términos sugeridos por su Despacho y el mismo es ahora claro y conciso.

Nivel inventivo

Su Despacho concluye que los documentos US2006/229289 (D1) y "Crystalline solids" (D2) afectan el nivel inventivo de la presente solicitud. En cuanto a las objeciones del examinador deseamos poner de presente lo siguiente:

De acuerdo con el artículo 18 de la Decisión 486:

"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".

De conformidad con los anteriores artículos, se exponen a continuación las razones por las cuales la presente invención es inventiva frente a las enseñanzas de los documentos citados:

El problema planteado en la presente solicitud consiste en la necesidad de proporcionar formas cristalinas de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida de base libre que se puedan elaborar de manera reproducible. Este problema es el que precisamente soluciona la presente solicitud toda vez que 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 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a, b y c de 8,218 Å ± 0,002Å, 8,218 Å ± 0,002 Å y 36,06 Å ± 0,01 Å, respectivamente, y valores α, β y γ de 90°.

La forma de base libre es deseable porque, por ejemplo, una forma de sal de un ingrediente activo puede estar sujeta a restricciones de uso en una formulación debido a problemas de incompatibilidad o de toxicidad causados por un anión ácido. Además, una forma cristalina es deseable debido a la estabilidad inherente de los materiales cristalinos y a la mayor facilidad en la purificación y fabricación del ingrediente activo.

Ahora bien, la materia objeto reivindicada en la presente es una forma cristalina de la base libre de 2 - ((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (en lo sucesivo "Forma 1"). El documento D1, por el contrario, describe formas sólidas que contienen 1 ó 2 equivalentes de un ácido, en particular ácido L-tartárico o ácido clorhídrico.

De otro lado, se pone de presente que es generalmente aceptado que las formas de sal de los ingredientes activos cristalizan más fácilmente que las formas de base libre. El documento D1 citado no describe una forma cristalina aislada, purificada de la base libre, y mucho menos la Forma cristalina 1. Debido a la naturaleza impredecible de generación de polimorfo, no hay forma de predecir la existencia de una forma cristalina de la base libre a partir de la existencia de una forma de sal cristalina. Por lo tanto, el documento citado no proporciona motivación para que la persona experta en la materia realice la Forma 1 reivindicada y la materia reivindicada no es obvia.

Con respecto al documento D2, vale la pena resaltar que dicho documento enseña de forma general el 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. Sin embargo, no se revela la Forma cristalina de 2 - ((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida reivindicada en la presente solicitud y/o condiciones de proceso específicas para obtener dicho cristal.

A este respecto, se aclara a su Despacho que para comprobar si un compuesto determinado presenta formas cristalinas, se deben plantear hipótesis y efectuar una serie de experimentos, tal y como ocurrió durante el desarrollo de la invención reclamada. De modo que, enseñanzas generales como las reveladas en D2 carecen de total validez desde el punto de vista técnico, pues no solamente son muy generales sino que no anticipan la solución a un problema técnico.

En efecto, vale la pena resaltar que las formas cristalinas reivindicadas 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 citados y que en segundo lugar, permiten la

obtención de las estructuras cristalinas reivindicadas, que son bien definidas y perfectamente reproducibles (ver descripción de la presente solicitud). De esta manera, el inventor tuvo que escoger y ensayar condiciones tales como: (i) El solvente, a partir de una larga lista de posibles solventes, (ii) la temperatura, (iii) velocidad de agitación, (iv) enfriamiento/calentamiento, (v) cambio de pH, entre otras condiciones, que no son enseñadas ni sugeridas de forma específica en el estado de la técnica para obtener la forma cristalina 1 de la presente solicitud.

Por lo tanto, no es suficiente saber que la cristalización/polimorfismo es posible, dado que aún es necesario ensayar y escoger las condiciones a ser empleadas para dicho fin.

Así entonces, la forma cristalina reivindicada si representan un adelanto tecnológico, toda vez que es fruto de un trabajo de laboratorio y experimentación y representa una solución a un problema técnico. En consecuencia, la presente solicitud SI posee nivel inventivo.

Dado que la presente solicitud cumple con las disposiciones de los artículos 30 y 18 de la Decisión 486, respetuosamente solicito a ese Despacho que se proceda con la concesión de la presente solicitud.

Anexos

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por 2 reivindicaciones.

Señor Director,


Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. 39.779.654 de Usaquén

T.P.A. No. 70.819 de C.S.J.

Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá, D.C.

Tel.: 7560770

Bogotá D.C. **18 FEB. 2013**

REIVINDICACIONES

1. 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 $P4_32_12$ con radiación a 0,7107 Å, se caracteriza por los valores de parámetros reticulares a, b y c de 8,218 Å $\pm$ 0,002Å, 8,218 Å $\pm$ 0,002 Å y 36,06 Å $\pm$ 0,01 Å, respectivamente, y valores α , β y γ de 90°.

2. Una composición que comprende uno o más excipientes y la forma cristalina 1 de 2-((*R*)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida de la reivindicación 1.